111502

PARIS MÉDICAL

XCVII

PARIS MÉDICAL

PARIS MÉDICAL paraît tous les samedis (depuis le 1er décembre 1910). Les abonnements partent du 1er de chaque mois

Paris, France et Colonies : 50 francs (frais de poste actuels inclus). En cas d'augmentation des frais de poste, cette augmentation sera réclamée aux abonnés.

Belgique et Luxembourg (frais de poste compris) : **75 francs français.**

TARIF n° 1. — Pays accordant à la France un tarif postal réduit Albanie, Allemagne, Argentine, Autriche, Brésil, Bulgarie, Canada, Chili, Colombie, Costa-Rica, Cuba, Dominicaine (Rép.), Égypte, Équateur, Espagne, Esthonie, Éthiopie, Finlande, Grèce, Guatémala, Haïti, Hedjaz, Hollande, Honduras, Hongrie, Lettonie, Libéria, Lithuanie, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perse, Pologne, Portugal, Roumanie, San Salvador, Serbie, Siam, Suisse, Tchécoslovaquie, Terre-Neuve, Turquie, Union de l'Afrique du Sud, U. R. S. S., Uruguay, Vatican (États du), Vénézuéla :

95 francs français ou l'équivalent en **dollars, en livres sterling** ou en **francs suisses.**

TARIF n° 2. — Pays n'accordant à la France aucune réduction sur les tarifs postaux : Tous les pays autres que ceux mentionnés pour le tarif n° 1 : **120 francs français** ou l'équivalent **en dollars, en livres sterling ou en francs suisses.**

Adresser **le montant des abonnements à la librairie J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, à Paris.** On peut s'abonner chez tous les libraires et à tous les bureaux de poste.

Le premier numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 3 fr.).

Le troisième numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 2 fr. 50).

Tous les autres numéros (Prix : 75 cent. le numéro. Franco : 90 cent.).

ORDRE DE PUBLICATION DES NUMÉROS SPÉCIAUX POUR 1935.

6 Janvier.... — Tuberculose (direction de LEREBOULLET).
20 Janvier.... — Dermatologie (direction de MILIAN).
3 Février ... — Radiologie (direction de DOGNON).
17 Février ... — Maladies de l'appareil respiratoire (direction de JEAN LEREBOULLET).
3 Mars ..... — Syphiligraphie (direction de MILIAN).
17 Mars ..... — Cancer (direction de REGAUD).
7 Avril..... — Gastro-entérologie (direction de CARNOT).
21 Avril..... — Eaux minérales, climatologie, physiothérapie (direction de RATHERY).
5 Mai....... — Maladies du cœur et des vaisseaux (direction de HARVIER).
19 Mai ...... — Maladies du foie et du pancréas (direction de CARNOT).
2 Juin....... — Maladies infectieuses (direction de DOPTER).
16 Juin....... — Pathologie ostéo-articulaire et chirurgie infantile (direction de MOUCHET).
7 Juillet..... — Maladies de la nutrition, endocrinologie (direction de RATHERY).
1er Septembre. — Ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie (direction de GRÉGOIRE).
22 Septembre. — Maladies du sang (direction de HARVIER).
6 Octobre ... — Maladies nerveuses et mentales (direction de BAUDOUIN).
20 Octobre ... — Maladies des voies urinaires (direction de GRÉGOIRE et RATHERY).
3 Novembre . — Maladies des enfants (direction de LEREBOULLET).
17 Novembre . — Médecine sociale (direction de BALTHAZARD).
1er Décembre.. — Thérapeutique (direction de HARVIER).
15 Décembre . — Gynécologie et obstétrique (direction de SCHWARTZ).

Il nous reste encore quelques années de **1911 à 1935** au prix de **60 francs** chaque.
(**15 %** en sus pour le port.)

Régie Imp. CRÉTÉ. — CORBEIL.

PARIS MÉDICAL

LA SEMAINE DU CLINICIEN

Fondé par A. GILBERT

DIRECTEUR :

Professeur Paul CARNOT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU, MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.

COMITÉ DE RÉDACTION :

V. BALTHAZARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

DOPTER
Professeur au Val-de-Grâce,
Membre de l'Académie de Médecine.

R. GRÉGOIRE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien de l'hôpital Saint-Antoine.

HARVIER
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'hôpital de la Pitié.

P. LEREBOULLET
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

MILIAN
Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

MOUCHET
Chirurgien honoraire des hôpitaux de Paris.

RATHERY
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de la Pitié.
Membre de l'Académie de Médecine.

C. REGAUD
Professeur à l'Institut Pasteur,
Directeur du Laboratoire de biologie de l'Institut du Radium.
Membre de l'Académie de Médecine.

A. SCHWARTZ
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Chirurgien honoraire des hôpitaux de Paris.

TIFFENEAU
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Secrétaire Général :

A. BAUDOUIN
Professeur à la Faculté de médecine de Paris, Médecin des hôpitaux

Secrétaire de la Rédaction :

Jean LEREBOULLET
Ancien interne des hôpitaux de Paris.





11150?

XCVII

Partie Médicale

J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, ÉDITEURS

19, RUE HAUTEFEUILLE, PARIS

1935

TABLE ALPHABÉTIQUE

(Partie Médicale, tome XCVI)

Juillet 1935 à Décembre 1935

FIN

L'ARME CHIMIQUE

et ses blessures

PAR

le Dr HÉDERER et **M. ISTIN**

Médecin en chef de la marine. — Pharmacien-chimiste de la marine.

1935, 1 volume in-8 de 696 pages avec 130 figures.... .... 125 francs

Publication sous le patronage du ministre de la Marine

Bibliothèque du Doctorat en Médecine CARNOT et RATHERY

PRÉCIS DE BACTÉRIOLOGIE

PAR LES DOCTEURS

Ch. DOPTER et **E. SACQUÉPÉE**

Médecin général inspecteur. Membre de l'Académie de médecine. — Médecin général.

QUATRIÈME ÉDITION

2 vol. in-8 de 1394 pages, avec 372 figures noires et coloriées.

TOME I. — Technique générale, technique spéciale (microbes de la diphtérie, de la morve, streptocoques, staphylocoques, méningocoques, etc.). 1 volume. Cartonné, **58** fr. ; broché, **48** fr.

TOME II. — Technique spéciale *(suite et fin)*. 1 volume. Cartonné, **88** fr. ; broché, **78** fr.

Nouveau Traité de Chirurgie. — Pierre DELBET et Anselme SCHWARTZ

XXIV

CORPS THYROÏDE — GOITRES

PAR LES DOCTEURS

BÉRARD
Professeur à la Faculté de médecine de Lyon.

DUNET
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon

3e édition, 1929, 1 vol. gr. in-8 de 659 pages, avec 191 figures. Cartonné.................... **134 fr.**
Broché.................... **120 fr.**

Ce livre est écrit par un centenaire

POUR VIVRE CENT ANS

ou l'art de prolonger ses jours

Par le Docteur A. GUÉNIOT
Membre et ancien président de l'Académie de médecine.

1 volume in-8 de 210 pages.................... 14 fr.

HYGIÈNE ET THÉRAPEUTIQUE PAR LES MÉTHODES NATURELLES

FRUIT-ALIMENT, par Dauphin, 40 pages.................... 6 francs
CAMPISME et SANTÉ, par Farnarier, 32 pages.................... 5 —
LE PROBLÈME DU PAIN, par Foata, 44 pages.................... 6 —
AIR ET LUMIÈRE, par Pathault, 140 pages.................... 12 —
LE SOMMIEL NATUREL, par Poucel, 54 pages.................... 6 —
LA FEUILLE SOLEIL VIVANT, SA CHLOROPHYLLE, données actuelles, applications pratiques, par Poucel, 84 pages.................... 10 —

TRAITÉ d'HYGIÈNE Louis MARTIN et Georges BROUARDEL
Fascicules XXII et XXIII

HYGIÈNE SOCIALE

* ET **

Par MM. Lucien MARCH, LESAGE, SCHNERB, JUILLERAT, Ch. LAMBRY, Paul JACQUET, SICARD de PLAUZOLES, Albert VAUDREMER, Paul FAIVRE, Georges CAHEN, Justin GODART et DUJARRIC de la RIVIÈRE.

1929. Deux vol. gr. in-8, formant ensemble 1030 pages, avec figures. Broché, 160 fr. ; relié...... 180 fr.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DE LA NUTRITION EN 1935

PAR

F. RATHERY et **Maurice RUDOLF**
Professeur Ancien chef de clinique
à la Faculté de médecine de Paris.

Le rôle des *substances minérales* apparaît de plus en plus important à mesure que se poursuivent les recherches et à mesure que des techniques chimiques modernes permettent de mieux saisir, par des dosages plus précis, les diverses fractions des composés de ces substances dans l'organisme. Intimement liées les unes aux autres par des combinaisons chimiques complexes, agissant par leur charge ionique sur l'équilibre même des humeurs, ces substances minérales sont un élément primordial dans toutes les réactions métaboliques.

Il est extrêmement difficile de faire une étude d'ensemble sur le métabolisme de l'une ou l'autre de ces substances, dont les interactions se combinent. Dans la Revue générale de cette année, nous essaierons de donner un aperçu sur le métabolisme de deux substances minérales : le calcium et le phosphore, qui ont suscité de très nombreuses recherches et qui ont été l'objet de multiples publications.

I. — Calcium.

Le calcium est, ainsi qu'on le sait, la substance minérale la plus répandue dans l'organisme humain, en particulier dans le système osseux. Il n'est donc pas besoin de souligner l'importance que peut prendre l'étude du métabolisme d'une telle substance et on conçoit la profonde répercussion que peuvent avoir les troubles qui affectent ce métabolisme.

Le calcium est introduit dans l'organisme par l'alimentation et il est résorbé dans l'intestin. Cette résorption a partie liée avec celle des phosphates, du magnésium et aussi des graisses. Elle est troublée ou favorisée par les variations et la proportion de ces divers composants (Klinke). Roger, Binet et Vagliano (66) ont démontré l'action des graisses du poumon sur la fixation du calcium.

Le *rôle de la bile* est certainement considérable dans le métabolisme du calcium. La bile renferme une quantité importante de calcium et la dérivation biliaire a comme conséquence d'importantes pertes calciques qui, d'ailleurs, ont leur répercussion sur le système osseux. Mais les acides biliaires ont la propriété de rendre solubles, d'après Œlsner, certains sels calciques qui le sont autrement difficilement.

La résorption et l'assimilation du calcium sont du reste influencées par de nombreux facteurs.

En augmentant l'apport d'acides ou de bases, on modifie les rapports du calcium fécal et du calcium urinaire (Hopmann) (13).

L'injection de sels magnésiens provoque une plus forte excrétion du calcium, d'après Magnus-Lévy (14). Ces influences ne sont que quelques exemples qui montrent bien la complexité des facteurs qui interviennent dans le métabolisme du calcium.

Moyens d'étude du métabolisme calcique. — Le bilan calcique. — L'étude du bilan calcique (*ingesta-excreta*) est le premier mode d'investigation pour étudier le bilan de cette substance.

Suivant que l'alimentation est riche ou pauvre en calcium, le bilan calcique se solde par un résultat négatif ou positif. L'élimination du calcium se fait dans les urines et dans les fèces, dans la proportion de 1 pour 10 à 1 pour 12. Mais cette proportion est variable. Le plus souvent, lorsque l'ingestion calcique est augmentée on note, d'après Mendel et Benedikt (1), une augmentation de l'élimination calcique fécale. Parfois aussi cette augmentation porte sur le calcium urinaire (Sjallema) (2) sans que le calcium fécal devienne inférieur au calcium urinaire.

Récemment Langeron, Paget et Cordonnier (3) ont repris l'étude du bilan calcique. Ils insistent particulièrement sur le fait que « le bilan calcique peut être, chez le même individu, rendu à volonté positif, négatif ou nul ; ces variations dépendent de la quantité de calcium ingéré ». Pour que le bilan calcique prenne une réelle valeur, il est nécessaire, selon ces auteurs, que la ration calcique soit une ration calcique d'équilibre physiologique, dont ils estiment le chiffre approximativement à un gramme.

Le chiffre de la ration calcique physiologique est, en effet, très discuté. Voici les chiffres donnés par quelques auteurs : Gautier : $0^{gr},90$; Sheman : $0^{gr},45$; Achard : $0^{gr},20$ à $0^{gr},50$; Mannoussakis : $0^{gr},80$ à $0^{gr},90$; Clark : $0^{gr},45$; Rubner : $1^{gr},22$; Wendt : 1 gramme.

La discordance de ces chiffres montre la difficulté qu'il y a dans l'appréciation exacte des besoins physiologiques de calcium. Ce qu'il faut retenir de l'étude des bilans calciques, c'est l'existence d'une élimination calcique proportionnelle à l'ingestion.

L'existence d'un tel phénomène montre nettement que le métabolisme calcique est commandé par un système de régulation précis. En effet, si l'on étudie parallèlement calcémie et bilan calcique, ainsi que l'ont fait Langeron, Paget et Cordonnier, on constate que la calcémie est indépendante du bilan. Elle reste fixe, que le bilan soit positif ou négatif.

L'étude du métabolisme calcique comprend évidemment, à côté de l'étude du bilan calcique, *l'étude du calcium dans les humeurs et dans les tissus*. Cette étude est rendue extrêmement délicate par le fait de l'inégale répartition de cette substance. Le seul dosage de la calcémie plasmatique amènerait évidemment à des interprétations erronées, de la même façon que le seul dosage du chlore plasmatique ne saurait renseigner sur la chloration de l'organisme.

Le calcium existe dans le sérum sanguin sous deux formes : calcium à l'état de combinaison minérale ultrafiltrable, calcium en combinaison organique non ultrafiltrable. Des techniques modernes (Guillaumin, Hirth, Baudouin et Lewin) permettent d'obtenir avec précision le chiffre du calcium total qui doit être fixé à $0^{gr},10$ par litre, chiffre adopté à l'heure actuelle par tous les auteurs. Certaines recherches portent sur le calcium ionisé, dont le taux serait particulièrement important à connaître dans certains états pathologiques. La teneur du plasma en calcium ionisé est obtenu par la formule de Rona et Takahashi (65) :

$$Ca = K \frac{H}{CO \cdot H}$$

Dans cette formule K est une constante (350), H la concentration en ions H^+ c'est-à-dire le *p*H, CO^3H le bicarbonate du sang ou réserve alcaline.

Le taux du calcium ionisé serait, selon Bigwood, 22 à 28 milligrammes par litre de plasma.

L'ingestion ou l'injection de calcium ne modifie que peu et passagèrement le niveau de la calcémie sérique.

Les modifications de la calcémie sont donc commandées par le système de régulation du métabolisme calcique.

La régulation du métabolisme calcique. — Le système osseux étant le lieu de fixation principal des sels calciques, l'étude des phénomènes de *calcification osseuse* sont la base du problème du métabolisme calcique. Sur ce problème il existe trois théories essentielles : la théorie de la précipitation calcique, la théorie de l'adsorption calcique, la théorie de la précipitation préparée par l'action de la phosphatase. Nous ne saurions donner iei un exposé de ces théories. La première admet que la précipitation des sels calciques se fait à un certain *p*H, commandé par la teneur en gaz carbonique.

La théorie de l'adsorption calcique fait dépendre la fixation du calcium du point iso-électrique des colloïdes qui adsorberaient le calcium. Cette adsorption ferait place à une précipitation lorsque les matières organiques du tissu osseux se dévitaliseraient.

Quant à la troisième théorie, qui fait intervenir la phosphatase, nous y reviendrons en étudiant le métabolisme du phosphore, si intimement lié au métabolisme du calcium.

Quelle que soit la valeur de ces théories, elles montrent la complexité des phénomènes de calcification, où interviennent l'équilibre acido-base, les autres substances minérales dissoutes, le point isoélectrique des colloïdes, des réactions diastasiques telles que celles de la phosphatase. C'est sur le fonctionnement de ces phénomènes physico-chimiques très complexes qu'interviennent deux agents dont l'action est aujourd'hui bien mise en évidence : la vitamine D et l'hormone parathyroïde. Nous connaissons leur action, mais nous ignorons encore le mécanisme exact de ce mode d'action.

L'étude de l'*action des parathyroïdes* n'est véritablement entrée dans une phase intéressante que depuis la découverte, par Collip, d'une hormone parathyroïdienne active.

L'injection de cet extrait augmente le calcium sérique jusqu'à en doubler le chiffre normal. L'élimination urinaire du calcium et des phosphates augmente; on observe que cet excès d'élimination de calcium est acquis aux dépens du calcium osseux.

Des modifications radiologiques histologiques au niveau des os apparaissent semblables à celles de la maladie de Recklinghausen; en plus, on note l'apparition de calcifications métastatiques, de troubles digestifs, d'asthénie, d'hypoexcitabilité neuro-musculaire.

L'activité parathyroïdienne est donc, avant tout, une action mobilisatrice sur le métabolisme du calcium aux dépens des réserves osseuses.

L'ablation des quatre parathyroïdes chez le chien est suivie d'hypocalcémie avec tétanie. De même, l'ablation des parathyroïdes provoque une chute du calcium et de la tétanie chez l'homme.

La parathyroïde intervient également dans la fixation du *calcium dans la peau*. Leriche, Jung et Sureyya (34) ont apporté récemment, sur ce sujet, une remarquable étude, dont voici les conclusions :

L'hyperparathyroïdisme réalisé par des injections de parathormone s'accompagne de lésions tégumentaires. Les rats jeunes présentent, en plus d'un arrêt de croissance, des modifications essentielles de la peau : épaississement (infiltration), induration, chute des poils. Cliniquement, il s'agit d'une maladie transitoire. La peau des animaux injectés présente une teneur en eau plus considérable que celle des témoins.

La teneur en calcium de la peau double ou triple dès la deuxième ou troisième piqûre. Si l'on continue les mêmes injections, les teneurs en eau et en calcium des animaux injectés et des témoins s'équivalent à nouveau. A l'examen histologique des téguments on observe successivement : de l'infiltration avec dissociation du derme, une exfoliation considérable de l'épiderme, avec prolifération du tissu conjonctif du derme et destruction partielle, de fortes infiltrations calcaires du derme avec grandes destructions du tissu conjonctif et des annexes de la peau, un amincissement considérable de l'épiderme et une formation conjonctive cicatricielle du derme et de l'hypoderme.

Dans les phases du début, il y avait discordance entre les dosages chimiques (qui démontrent la présence de calcium en quantité anormale dans la peau) et les recherches histologiques (le calcium ne pouvant être mis en évidence par les colorations spéciales). Plus tard, les dosages chimiques et les recherches histologiques ont concordé.

La découverte de la *vitamine D*, d'abord sous forme d'ergostérol irradié, puis à l'état de pureté, a permis de mettre en évidence un fixateur de calcium de premier ordre. Nous n'insisterons pas ici sur ce point (l'étude des vitamines ayant fait l'objet d'une précédente Revue générale). La démonstration de l'activité thérapeutique de la vitamine D dans le rachitisme est bien connue. Elle apporte une démonstration probante de ce proeessus.

Quelle est l'interaction de ces deux substances : hormone parathyroïdienne et vitamine D ? Certains travaux en cours (Hess, Ranson, Hamman) permettent d'espérer qu'on jettera une lumière sur ces phénomènes si complexes.

Le mécanisme de la régulation du métabolisme calcique n'est pas commandé exclusivement par ces deux agents.

Nitschke (11) paraît avoir démontré que le tissu lymphatique, la rate, le thymus, avaient des effets opposés à l'action des parathyroïdes.

La vasopressine de l'*hypophyse* diminuerait le taux du calcium alors que le principe ocytocique de la même glande ferait augmenter la calcémie (Nakazuwa). L'*ovaire* jouerait également un rôle. L'injection d'extrait ovarien (Mirvish, Bosmann, Reis Marx) abaisserait la calcémie. La *castration*, pratiquée en tant que thérapeutique de l'ostéomalacie, rend le bilan calcique positif (Dalsace et Guillaumin) (35). L'injection d'adrénaline augmente légèrement la calcémie (Taylor et Caven) (36). Des expériences faites sur le rat soumis au régime rachitigène ont montré que l'adrénaline, en injections sous-cutanées, a, sur le rachitisme, une action préventive et curative (E. Sergent et L. Binet) (60). La *radiothérapie* de la région surrénale et du sympathi-

que cervical provoque une hausse immédiate de la calcémie (Langeron, Desplats, Paget, Quemere) (56).

Baudouin, Azerad et J. Lewin ont montré le relèvement de la calcémie consécutive à l'injection intraveineuse d'oxalate aux lapins ; ce phénomène paraît indépendant de toute influence thyro-parathyroïdienne.

Ce sont là des notions encore incomplètes et fragmentaires, mais elles permettent d'entrevoir l'interaction glandulaire que l'on retrouve toujours et à la complication de laquelle on se heurte quel que soit le métabolisme que l'on cherche à étudier.

Manifestations pathologiques liées à un trouble du métabolisme calcique. — Au point de vue de la clarté de l'exposé et étant donnée l'importance de leur valeur doctrinale, nous croyons utile de placer en tête des manifestations morbides touchant le système osseux l'affection dénommée par Lièvre l'ostéose parathyroïdienne, et dont on trouvera une remarquable synthèse dans la thèse de cet auteur (5).

L'*ostéose parathyroïdienne*, que Lièvre distingue du groupe des affections qualifiées tantôt maladie de Recklinghausen, tantôt ostéomalacie, est « caractérisée par une décalcification du squelette, accompagnée d'une élimination excessive de calcium hors de l'organisme et aussi de calcification métastatique des tissus mous. Cette mobilisation calcique est sous la dépendance d'une lésion parathyroïdienne, comme le montrent les constatations d'autopsie, les succès obtenus par les interventions chirurgicales ». La lésion, cause de cette affection ainsi définie par Lièvre, est un adénome parathyroïdien. Ainsi retrouvons-nous ici, se superposant presque schématiquement, le tableau clinique et les données physiologiques. L'observation de M.-P. Weil, Louis Langlois et Dragomiresco (33), sur un cas d'ostéite fibro-kystique généralisée de Recklinghausen traité par la parathyroïdectomie, se superpose à tous les points de vue aux observations de Lièvre.

La maladie de Recklinghausen, dont Lièvre a tenté d'extraire l'ostéose parathyroïdienne, paraît en effet bien réaliser le type de la maladie liée à un trouble du métabolisme calcique, lui-même sous la dépendance d'un adénome parathyroïdien. Nous empruntons au remarquable rapport de Jung (32), au dernier Congrès de chirurgie, les chiffres suivants : Sur 66 cas de maladie de Recklinghausen, qu'on trouve réunis dans le travail de Jung, on a pu enlever 52 fois un adénome. Et à la suite de ces interventions, la guérison clinique survint dans la majorité des cas, en même temps que la calcémie, la calciurie et le bilan calcique revenaient à la normale.

Une observation particulièrement intéressante, quoique ne fournissant pas des résultats au point de vue du métabolisme calcique, est celle de Monier-Vinard (8) qui a observé une maladie osseuse de Recklinghausen développée au cours d'une absorption prolongée de poudre de corps thyroïde. Monier-Vinard admet qu'il puisse là y avoir une démonstration quasi expérimentale de l'influence des parathyroïdes, les glandes thyroïdes servant à la fabrication d'extrait de thyroïde n'étant jamais débarrassées des parathyroïdes attenantes.

Une observation d'Etienne Bernard, Baye, Porge et M[lle] Gauthier-Villars (10) jette un jour fort curieux sur les relations respectives du métabolisme calcique avec lésion osseuse et de l'hyperplasie parathyroïdienne. Chez une femme présentant un syndrome radiologique d'ostéoporose typique, l'examen histologique révéla que les géodes étaient de nature cancéreuse, secondaires à un squirrhe du sein. Mais, point particulier, cette malade présentait une hypercalcémie considérable ($0^{gr},198$) et l'autopsie révéla une hyperplasie parathyroïdienne. Il paraît donc exister dans ce cas une filiation inverse entre les troubles de métabolisme calcique et la lésion parathyroïdienne. Les auteurs rappellent, à propos de cette observation, toute une série de faits qui paraissent démontrer que parfois l'hyperplasie parathyroïdienne est secondaire au trouble calcique.

Il rappelle l'observation (1906) d'Erdheim qui avait signalé une hyperplasie parathyroïdienne dans certaines ostéopathies par carence. Cette hyperplasie parathyroïdienne, Erdheim la considérait comme une réaction de défense de l'organisme, s'adressant à l'hormone parathyroïdienne pour compenser la déperdition calcique. Mais cette hyperactivité, étant déclenchée, dépasserait parfois son but, et viendrait elle-même aggraver les lésions. Etienne Bernard cite encore, dans la même communication, deux faits d'observation, basés sur l'expérimentation chez les animaux.

Chez des poules gardées en cage, Oberling et M. Guérin ont vu des lésions d'ostéoporose et une hypertrophie des parathyroïdes, dues au trouble du métabolisme minéral qu'entraîne la suppression du gravier.

Chez un chien, qui a été soumis pendant quatorze mois à une expérimentation de fistule biliaire, Lœwy a signalé des lésions d'ostéomalacie accompagnées d'une hyperplasie des parathyroïdes que Lœwy attribuait à une perte de « calcium moléculaire » sous l'influence de cette déperdition prolongée de bile.

A ce propos, Rathery (11 *bis*) signale un cas de cancer du sein, présentant des métastases osseuses multiples, où il a constaté également une hypercalcémie, et Carnot (11 *ter*) rappelle qu'il a jadis observé un cas analogue où la malade a présenté des phénomènes de tétanie et d'œsophagospasme qui suggèrent l'idée d'un trouble du métabolisme du calcium.

Dans le court exposé faisant introduction à ce chapitre, nous avons signalé le rôle que jouent, dans le métabolisme calcique, divers facteurs tels que l'équilibre acido-basique, les autres substances minérales. Les singularités de l'action parathyroïdienne trouveront peut-être leur explication lorsqu'on envisagera le métabolisme calcique non pas uniquement au point de vue de l'effet des hormones parathyroïdiennes, mais à un point de vue plus général. La parathyroïde est un régulateur de ce métabolisme, elle n'en est pas l'unique. D'autres influences humorales, des modifications physico-chimiques peuvent intervenir dans ce métabolisme.

C'est également la conclusion de Jung (32) dans son rapport au cours du dernier Congrès de chirurgie. « La théorie d'Erdheim, qui voit dans l'adénome parathyroïdien une réaction secondaire, trouve un nouvel appui dans les recherches expérimentales modernes. »

Nous avons signalé que le métabolisme calcique paraissait également influencé par l'**ovaire**. A ce propos, F. Ferrero et G. Cucco (12) apportent une observation des plus intéressante. Chez une femme

atteinte de maladie de Recklinghausen, on a obtenu une guérison presque complète, par une greffe homoplastique d'ovaire. Et ces auteurs font remarquer fort justement que les diverses glandes endocrines forment une véritable chaîne qui règle le métabolisme du calcium. Que l'on supprime un anneau de cette chaîne — par un trouble fonctionnel de l'une des glandes : hypophyse, thyroïde, parathyroïde, ovaire, surrénale ou thymus — l'équilibre des échanges est aussitôt troublé.

Dans l'**ostéomalacie**, l'étude des bilans calciques n'a pas mis en évidence une modification nettement démonstrative. Dans certains cas, on a noté une calcémie normale. Crouzon et Justin-Besançon (52) signalent une calcémie légèrement élevée. Harvier et Lafitte (53), dans un cas fort curieux où l'ostéomalacie a succédé à une tétanie, ont constaté une hypercalcémie manifeste. Leriche et Jung signalent dans deux cas une calcémie élevée. Labbé, dans un cas également. Voici donc bien des divergences dans une affection où le trouble du métabolisme calcique est évident et où parfois la démonstration thérapeutique est probante lorsqu'on associe l'ergostérine et une médication calcique. Ces divergences trouvent peut-être une explication dans une pathogénie différente : Leriche et Jung ont obtenu des guérisons par la parathyroïdectomie.

Malgré les profonds bouleversements dans la calcification osseuse, la **maladie de Paget** ne manifeste guère de retentissement sur le métabolisme calcique, tout au moins par les méthodes d'étude que nous avons actuellement à notre disposition. De nombreux cas, bien étudiés à ce point de vue par Snapper, par Læderich, Mamou et Beauchesne, par Langeron, Paget et Cordonnier et par d'autres auteurs, n'ont apporté aucun éclaircissement très précis au sujet du métabolisme calcique dans cette affection. D'ailleurs, les tentatives d'intervention sur le métabolisme calcique, par ablation des parathyroïdes, n'ont donné pratiquement aucun résultat.

Les troubles du métabolisme calcique à retentissement osseux et sous la dépendance parathyroïdienne sont loin d'avoir toujours un aspect univoque. Ainsi Charles Richet fils, Sourdel, Pergola et Jarousse (9) rapportent une observation d'un malade très amélioré par la parathyroïdectomie et qui présenta un syndrome ostéo-musculaire assez complexe avec modifications pagétoïdes. Le bilan calcique avec une alimentation lactée riche en calcium montrait une très grave réduction du calcium, alors qu'il était normal après l'opération. La calcémie ne s'était jamais écartée notablement de la normale.

Dans le rhumatisme chronique, de nombreux auteurs ont cherché à mettre en évidence un trouble du métabolisme calcique. On comprend que des recherches se soient dirigées dans ce sens, lorsqu'on songe aux nombreux troubles de la calcification constatés dans les cas de rhumatisme chronique. Certains résultats paraissaient encourageants et laissaient espérer qu'on puisse trouver dans le sang une traduction de ces phénomènes. Mais, en réalité, la confrontation d'un grand nombre de dosages ne permet pas de mettre en évidence d'une façon nette aucun résultat vraiment démonstratif.

Paupert, Ravault et Daniel Vincent (17) concluent que l'hypercalcémie est rarement observée dans le rhumatisme chronique, que la calcémie est souvent normale dans cette affection et que, lorsqu'elle s'écarte des limites physiologiques, c'est habituellement de façon modérée, et qu'alors il s'agit rarement d'hypercalcémie mais d'hypocalcémie.

Néanmoins, de nombreuses tentatives ont été faites pour essayer d'intervenir sur le métabolisme calcique en pratiquant des parathyroïdectomies. Ces interventions ont comme point de départ les travaux d'Oppel (18) qui, se basant sur le fait qu'on rencontre, dans le rhumatisme chronique, de l'hypotonicité musculaire — à l'opposé de la tétanie — et quelquefois de l'hypercalcémie, a préconisé d'intervenir sur les parathyroïdes pour agir sur le métabolisme du calcium.

De nombreuses tentatives ont été faites en ce sens, dont nous ne saurions citer tous les auteurs. Il faut en retenir que la parathyroïdectomie aurait donné indiscutablement des résultats dans un petit nombre de cas, qu'elle aurait abaissé l'hypercalcémie lorsque celle-ci existait, mais dans l'ensemble il faut savoir que les résultats n'ont pas été vraiment démonstratifs d'une action élective sur le métabolisme du calcium, mais peut-être, comme le pensent Thiers et Henry (19), la thyroïdectomie agit-elle comme une sympathectomie. Les résultats discordants des chiffres de calcémie signalés dans les rhumatismes trouveraient leur explication si l'on distingue, avec Lœper, Michon et Mahondeau, les *rhumatismes dystrophiques* et les *rhumatismes inflammatoires*. L'hypercalcémie existe dans les rhumatismes dystrophiques et non dans les rhumatismes inflammatoires. L'injection veineuse d'un sel de calcium mettrait en évidence une appétence des tissus pour le calcium. L'injection intradermique d'un sel de calcium (hypophosphite de calcium) aboutit à un nodule pierreux témoin de la tendance précipitante pour le calcium chez les rhumatisants.

Un domaine particulièrement intéressant du métabolisme du calcium a été abordé par l'étude des troubles de ce métabolisme **dans les affections de la peau**. Ces études ont leur point de départ dans la constatation par Pautrier et Zorn (15) de l'hypercalcémie dans le cas de *sclérodermie*. Les bases expérimentales reliant ces modifications dues à l'hyperparathyroïdémie ont trouvé leur confirmation dans une série d'expériences de Leriche.

De nombreux auteurs, parmi lesquels Milian, Sézary, Weissenbach, ont confirmé une augmentation de la calcémie dans certains cas de sclérodermie. La parathyroïdectomie pratiquée dans une série de ces cas de sclérodermie avec hypercalcémie, a donné des résultats intéressants, mais non constants.

Leriche et Jung (16) ont obtenu des résultats satisfaisants dans deux cas de chéloïde avec hypercalcémie, qu'ils ont traités par la résection artérielle du bouquet vasculaire des parathyroïdes.

La **décalcification alvéolo-dentaire** est relativement fréquente. Elle est due, selon M.-P. Weill (46), au fait bien connu que, lorsque l'alimentation n'est pas assez riche en calcium, ce qui n'est pas rare, l'organisme cherche dans le squelette et les dents — où se trouvent ses réserves les plus considérables de calcium — le complément nécessaire. Et la conséquence de cet emprunt sera, au bout d'un temps plus ou moins long, l'apparition de troubles au niveau du système osseux et très souvent au niveau des dents.

M.-P. Weil (47) rappelle qu'il ne faut pas voir dans

la calcémie l'image de l'état des sels de calcium dans les tissus : « Le taux du calcium reste fixe au cours de nombreux processus dont la décalcification est l'expression clinique ». Weil remarque que les régimes alimentaires ordinaires ne fournissent généralement pas une quantité suffisante de calcium à l'organisme. Il préconise, en présence d'un trouble du métabolisme calcique, d'instaurer une médication appropriée et de s'adresser, de préférence, aux sels solubles de calcium, estimant que, parmi ceux-ci, le chlorure est le médicament de choix.

Le rôle du calcium dans l'évolution de la *tuberculose* est bien connu, et depuis fort longtemps on a cherché à traiter la tuberculose par des sels de calcium. Cette thérapeutique a subi des alternatives de faveur et de défaveur, et nous ne voulons pas ici entrer dans l'étude du problème thérapeutique. Nous ne signalerons donc que les travaux expérimentaux de Levaditi et Li Yan Po (57) et ceux de Simonet et Tanret (58). Ces travaux mettent surtout en évidence l'importance du rôle fixateur de la vitamine D. Administrant cet agent fixateur à des lapins tuberculeux, il exagère la tendance spontanée à la calcification spontanée des tubercules.

Binet et Pautrat ont recherché le taux de la phosphatase dans la *tuberculose pulmonaire* (61). Ils ont constaté que celle-ci est nettement accrue dans le plasma des malades atteints de tuberculose pulmonaire fibreuse. La phosphatase joue donc un rôle certain dans le processus de calcification chez les tuberculeux. Étudié sur un même malade, le taux de la phosphatase peut subir des variations suivant l'évolution de la maladie. Dans une forme de tuberculose ulcéro-caséeuse évolutive la phosphatasémie basse se relève lors d'une période d'amélioration pour s'abaisser à nouveau lorsque l'état s'aggrave.

On sait que **la tétanie** est réalisée quasi expérimentalement par l'ablation des parathyroïdes. Cette ablation provoque une hypocalcémie immédiate et importante, mais cette hypocalcémie n'est pas la conséquence d'une élimination exagérée du calcium, car ni la calciurie, ni l'élimination fécale du calcium ne sont augmentées. En réalité, les rapports de la calcémie et des accès tétaniques ne sont pas absolus ; il ne paraît pas qu'on puisse, à l'heure actuelle, faire de la tétanie un accident uniquement dû à un trouble du métabolisme calcique. En tout cas, il n'est pas possible de lui assigner, comme substratum biologique, l'hypocalcémie. Le mécanisme des phénomènes est certainement beaucoup plus complexe, faisant intervenir l'équilibre avec d'autres sels minéraux et, de façon générale, l'équilibre acido-basique. Ce qui domine le problème, ce n'est pas le taux du calcium, mais l'ionisation du calcium. C'est précisément la diminution du calcium ionisé qui serait responsable du déclenchement des crises tétaniques. L'ionisation du calcium serait commandée, ainsi que nous l'avons vu, par la formule de Rona et Takahashi.

P. György (32) propose une autre formule, qui combine la formule de Rona et la formule de Lœb :

$$\frac{\text{K, phosphate, HCO}^3}{\text{Ca, Mg, H}}.$$

Les ions du numérateur augmentent l'excitabilité nerveuse, ceux du dénominateur la diminuent.

Les troubles humoraux de la tétanie ont fait l'objet d'une remarquable étude de Turpin (67), dont l'ouvrage fournit un exposé très complet de ces questions. Voici les conclusions apportées par Turpin :

« Il existe, dans la crise de tétanie infantile manifeste, une hyperalcalinité sanguine, avec chute du taux du calcium ionisé. L'accès passé, l'équilibre acides-bases du sang est normal, parfois légèrement dévié vers l'acidose. Les manifestations cliniques évoluent parallèlement aux modifications physico-chimiques du plasma.

« Dans la tétanie parathyréoprive il existe une déviation pathologique de l'équilibre acido-basique du sang dans le sens de l'hyperalcalinité, avec chute du taux du calcium ionisé, surtout marquée dans l'état de crise imminente. Lorsque l'accès est jugulé par le chlorure d'ammonium survient une déviation inverse dans le sens de l'acidose, parallèle à l'atténuation des signes cliniques.

« L'étude des caractères physico-chimiques du sang et des urines traduit, pendant l'épreuve de l'hyperpnée volontaire et prolongée, un déséquilibre acido-basique dans le sens de l'hyperalcalinité, par déficit excessif et non compensé de l'acide carbonique du sang. On note en même temps une diminution de l'hydrémie et une élévation légère du taux du calcium total. »

On conçoit que la tétanie ne puisse pas trouver son explication uniquement dans un simple trouble du métabolisme du calcium. Les formules citées plus haut peuvent rendre compte des différentes sortes de tétanies : tétanie au cours de l'alcalose, par hyperpnée, tétanie par augmentation des bicarbonates dans certaines sténoses du pylore, tétanie par augmentation des phosphates, tétanie infantile.

On peut rapprocher de la tétanie la *paramyotonie congénitale*, affection décrite par Eulenberg et caractérisée par une rigidité ou contracture qui apparaît à l'occasion des excitants thermiques, surtout la fièvre. Dans un cas de paramyotonie (Urechia, Mme Retezeanu et Dragomir) (55), le dosage du calcium a montré une hypocalcémie intense qui s'accentuait encore au moment des crampes. L'injection d'hormone parathyroïdienne faisait disparaître les crampes.

Rathery, Mollaret et Waitz, dans un cas de myopathie chronique avec signe de Chvostek, notent un Ca total du sérum de 0,10, un Ca urinaire de 0,24 et une pression moyenne de 0,164 avec K=0,241. Ils discutent le rôle de l'insuffisance parathyroïdienne déjà signalé par Faure-Beaulieu et Desbucquois.

Pour la question du *rachitisme*, nous resterons très brefs. Il paraît aujourd'hui établi qu'il s'agit d'une déficience dans la fixation du calcium que répare pleinement l'action de la vitamine D. La question du rachitisme a été déjà étudiée au cours d'une Revue générale récente de ce journal.

Dans le *diabète sucré* on a signalé jadis une légère élévation de la calcémie (Kylin). Langeron, Paget et Cordonnier ont remarqué que le traitement insulinique était décalcifiant. Ces notions sont encore assez vagues et méritent d'être précisées.

G. Maire, Clogne et Drilhon (54) ont étudié la calcémie dans l'*emphysème pulmonaire*. Tous les emphysémateux qu'ils ont examinés à ce point de

vue étaient des hypercalcémiques. Ces auteurs pensent que cette hypercalcémie serait le témoin d'un trouble du métabolisme du tissu conjonctif. Ne devrait-on pas aussi envisager dans la pathogénie de cette calcémie les troubles de la ventilation pulmonaire et leur répercussion sur l'équilibre acido-basique ?

Le Ca peut être modifié au cours des néphrites. H. Bierry, Rathery et Sigwald ont étudié les modifications des courbes du Ca et du P inorganique au cours de la néphrite mercurielle.

II. — Phosphore.

Le phosphore se trouve dans l'organisme sous deux formes : 1° le phosphore minéral, représenté par les sels de l'acide orthophosphorique, le plus souvent en combinaison avec le calcium et dont le métabolisme est, comme nous l'avons vu, intimement lié à celui du calcium ; 2° le phosphore organique qui se trouve sous différentes formes : les phospholipides, les nucléoprotides et les paranucléoprotides, enfin les glucides phosphoriques.

Le phosphore est fourni à l'organisme avant tout par les aliments du règne animal. L'absorption se fait par voie intestinale, sous l'influence d'une diastase, la *phosphatase.*

Le phosphore est éliminé de l'organisme par les urines et par les fèces.

Le besoin minimum de l'organisme en phosphore est mal connu. Il est estimé par Wendt à 4 grammes par jour. Il n'existe guère de documents qui permettent de faire d'une façon rigoureuse le bilan phosphorique de l'organisme.

Le métabolisme du phosphore peut être étudié par dosage du phosphore dans le sang. Machebœuf a mis au point une technique de microdosage du phosphore (63) dans le sang. Avec une erreur inférieure à 3 p. 100, cette technique permet l'ensemble des trois dosages suivants : phosphore total du sérum, phosphore salin du sérum, phosphore lipidique du sérum. Lors d'essais d'isolement des subtances organiques phosphorées acido-solubles du sérum, cet auteur a identifié dans ce complexe l'acide disphospho-1-glycémique. Il a apporté ainsi la preuve de l'existence, jusqu'alors discutée, d'esters phosphoriques dans le sang (64). Selon Javillier et Fabrykant, le taux du phosphore sanguin est de 332 à 382 milligrammes par litre de sang total et 119 milligrammes par litre de plasma. Le phosphore minéral représente 25 à 35 milligrammes de cette quantité par litre de plasma, le reste étant représenté par le phosphore organique. Ce phosphore organique se répartit en deux parties : phosphore lipidique (116 milligrammes par litre de sang total et 96 milligrammes par litre de plasma), phosphore nucléoprotidique ($26^{mg},5$ par litre de sang total).

Le phosphore minéral joue un rôle très important dans le maintien de l'équilibre acido-basique. On connaît enfin le rôle important des phosphates. Le métabolisme des composés organiques du phosphore est sous l'influence d'une diastase à laquelle nous avons déjà fait allusion plus haut : la phosphatase. La phosphatase a un rôle important dans l'ossification. La phosphatase sécrétée par la cellule ostéoblastique hydrolyse les esters phosphorés du calcium d'origine sanguine ; ainsi est déterminée une surcharge calcique locale qui aboutit à la précipitation et à l'ossification.

Le phosphore est un élément important du métabolisme de la contraction musculaire. Il joue un rôle dans la fermentation lactique du glycogène et dans la formation du phosphagène indispensable à la contraction musculaire. Cette question a fait l'objet de nombreux travaux, dont certains déjà anciens, par Rona, Embden, Meyerhoff, Lohmann.

L'ion phosphate jouerait également un rôle important dans la glycolyse du sucre sanguin.

Le rôle des phosphates dans la glycolyse hématique. — Dans un tout récent ouvrage sur la *Physiologie des sucres* (37), H. Bierry et F. Rathery consacrent un chapitre à l'étude de l'action de l'ion phosphate dans la glycolyse du glucose sanguin. H. Bierry et L. Moquet (38), les premiers, avaient tenté de démontrer que l'action des phosphates dans la glycolyse hématique devait s'expliquer par formation d'une combinaison du glucose ou de l'un de ses produits de dégradation, avec l'acide phosphorique. Ces auteurs constatent que l'addition simultanée de phosphates et de glucose à du sang réalise les conditions les plus favorables à une diminution importante des phosphates du sang au cours de la glycolyse. Ils étudient les variations de l'acide phosphorique libre du sang au cours de la glycolyse et notent que, « en même temps que l'on observe une diminution du sucre libre, on peut constater une diminution plus ou moins importante du phosphore inorganique ; ceci ne peut être interprété que dans le sens d'une formation temporaire d'un composé organique du phosphore ».

Ces conclusions sont confirmées ensuite par A. Roche et J. Roche (39), puis par Jost (40), Abraham et Altmann (41), Rona et Iwasaki (42), Engelhardt et Braustein (43) et Barrenschen (44), à savoir que la diminution des phosphates du sang « correspond à la synthèse d'une combinaison de l'acide phosphorique avec un corps organique (de glucose ou l'un de ses produits de dégradation). Cette combinaison ne doit avoir qu'une existence brève, puisqu'en fin de glycolyse la presque totalité du glucose a disparu du sang et que le taux des phosphates y a fortement augmenté ». Et Bierry et Rathery ajoutent : « Si l'on ne constate pas une diminution de phosphates dans certaines glycolyses, l'idée d'une combinaison phosphorée ne doit pas cependant être écartée. Il faut admettre, avec A. et J. Roche, que, dans le sang, la même phosphatase qui préside à la synthèse est susceptible de décomposer des combinaisons phosphorées sans rapport direct avec la glycolyse. Ceci explique pourquoi certaines glycolyses s'effectuent simultanément avec une mise en liberté continue de phosphates et pourquoi, dans l'hémolyse par exemple, il y a augmentation de phosphates sans glycolyse simultanée. Ce que nous saisissons, en dosant les variations du phosphore libre du sang, c'est l'équilibre entre la réaction de synthèse $R + PO^{4\cdots} \leftarrow R.PO^4$ et la réaction de dégradation $R'.PO^4 \rightarrow PO^{4\cdots} + R'$. »

Meyerhof (45), dans un récent travail, a mis en évidence une similitude existant entre les deux systèmes de glycolyse dans le muscle et dans les hématies. Le système coenzyme est identique pour le muscle et pour les hématies : il y a formation intermédiaire d'ester hexose phosphorique.

Ainsi il paraît acquis que la phosphorylation est une étape nécessaire de la glycolyse du glucose sanguin. La fixation de l'acide phosphorique, au cours de la glycolyse, s'explique par la formation d'un acide hexosephosphorique.

La phosphatase. — Les réactions métaboliques paraissent réglées par les phosphatases. Des travaux récents de Binet (10) et de Pautrat (31) nous ont apporté d'intéressants documents à ce sujet. Mais, ainsi que le fait remarquer G. Coryn (20), les phosphatases sont très sensibles aux variations de *p*H et leur action est reversible.

La phosphatase peut être dosée dans le plasma. Le principe de la technique est le suivant : mise en présence d'un ester phosphorique, le β-glycérophosphate de soude, et d'une quantité déterminée de sang à étudier. L'activité phosphatasique est mesurée par la différence entre les quantités de phosphore des mélanges non hydrolysés et des mélanges hydrolysés. L'unité s'exprime en milligrammes de phosphore hydrolysé par 100 centimètres cubes de plasma ou de sérum à 37° pendant une heure au *p*H de 8,6 (unité Bodansky).

On conçoit l'intérêt qu'il y a, lorsqu'on veut étudier le métabolisme phosphoré, non seulement de doser le phosphore, mais encore d'étudier les phosphatases qui en déterminent l'utilisation.

Influences endocriniennes sur le métabolisme phosphoré. — On a signalé des modifications de l'élimination du phosphore par l'*extrait hypophysaire* (Schiff) et de même par les *extraits thyroïdiens*. L'*adrénaline* abaisserait le phosphate anorganique du sang (Woringer) (22). L'*insuline* abaisserait le taux des phosphates. Desgrez, Bierry et Rathery (23) ont montré qu'en ajoutant des phosphates on augmente l'effet de l'insuline.

Mais ce qui est particulièrement intéressant à étudier, ce sont les influences de la *parathyroïde* sur le métabolisme phosphoré. L'étroite association des deux métabolismes — calcium et phosphore — fait prévoir que les glandes endocrines peuvent agir soit directement, soit indirectement sur les deux à la fois.

L'injection d'hormone parathyroïdienne augmente brusquement l'excrétion urinaire du phosphore, sans augmenter l'excrétion fécale. Albright, Baner, Cockrill et Ellsworth (24) signalent que le taux du phosphore sanguin d'abord abaissé est ensuite augmenté. Ces auteurs pensent que la parathyroïde agirait d'abord sur le phosphore et que les effets sur le métabolisme calcique seraient secondaires.

Manifestations pathologiques liées à un trouble du métabolisme phosphoré. — Nous commencerons cette étude par les **maladies osseuses** et nous retrouvons à nouveau la *maladie de Recklinghausen*. Dans cette affection, le phosphore organique est le plus souvent abaissé et l'élimination du phosphore est augmentée. Ces chiffres reviennent d'ailleurs à la normale, lorsqu'on a pratiqué la parathyroïdectomie. M. Labbé et Fabrykant (25) rapportent que dans la maladie de Recklinghausen ils ont constaté une chute des taux du phosphore minéral et du phosphore organique non lipidique, avec un abaissement du phosphore total comme conséquence. Le bilan phosphoré a montré une déperdition notable de phosphore.

Ces mêmes auteurs rapportent encore, dans la même communication, un cas d'ostéomalacie, où il a été constaté un abaissement de toutes les fractions du phosphore sanguin, sauf en ce qui concerne le phosphore lipidique. Dans ce cas, l'hypercalcémie coïncidait avec une hypophosphatémie. La formule phosphorée était donc, dans ce cas aussi, nettement modifiée.

M.-P. Weil, Paul Aimé et Louis Langlois (26), dans deux cas d'ostéite fibro-kystique généralisée de Recklinghausen, signalent une hypophosphatémie anorganique.

Dans un cas d'adénome parathyroïdien, avec lésions diffuses du squelette, Lièvre et Muller (27 signalent également une phosphatémie anorganique abaissée.

Jung, résumant dans son rapport l'ensemble des résultats quant aux modifications du phosphore dans la maladie de Recklinghausen, écrit : « Le phosphore anorganique du sérum est habituellement abaissé. L'élimination du phosphore est augmenté. Le bilan phosphorique est habituellement négatif. Après l'opération (parathyroïdectomie), les chiffres se rapprochent de la normale. »

Quant à la phosphatase, Pautrat, dans sa thèse, ne note qu'une légère augmentation dans la maladie de Recklinghausen, ce qui l'oppose, comme nous le verrons, à la maladie de Paget.

Dans la *maladie de Paget*, la majorité des auteurs signalent, ainsi que nous le disions, un métabolisme calcique normal. Le plus souvent, le phosphore minéral resterait, lui aussi, normal. Mais il n'en serait pas de même pour les autres fractions du phosphore sanguin. M. Labbé et Maksymilian Fabrykant (28) rapportent un cas où, avec une hypercalcémie notable, avec un phosphore minéral normal, les autres fractions du phosphore sanguin se trouvaient à la limite inférieure de la normale, d'où légère diminution du phosphore total.

Dans un cas de maladie de Paget, Langeron, Paget et Cordonnier (29) donnent un chiffre de phosphatémie voisin de la normale.

Laederich, H. Mamou et H. Beauchesne (30) ont trouvé, dans un cas de maladie de Paget, une phosphorémie normale, mais, en faisant le bilan phosphoré, ont constaté une déperdition phosphorée

Pautrat (31), dans 8 cas de maladie de Paget, donne des chiffres de sérum sanguin pratiquement normaux. Mais cet auteur note des augmentations considérables de la phosphatase, jusqu'à 1 800 p. 100. La maladie de Paget est la seule affection qui donne des chiffres aussi élevés de cette diastase.

En résumé, dans la maladie de Paget, la phosphatémie minérale est normale ou légèrement abaissée.

mais il existe une augmentation si considérable et si exceptionnelle de la phosphatase, qu'on ne saurait nier un trouble important du métabolisme du phosphore, sur lequel nous renseigne incomplètement le dosage de la phosphatémie.

Dans la tétanie, il y aurait le plus souvent de l'hypophosphorémie, et celle-ci serait même une des caractéristiques de cette affection. Marcel Labbé et Fabrykant admettent que dans la tétanie parathyréoprive, la première modification est une élévation du phosphore minéral. Ensuite, il y aurait abaissement du phosphore lipidique et du phosphore total.

Nous avons longuement exposé le rôle important que joue le phosphore dans le métabolisme des glucides. Au point de vue clinique, en ce qui concerne le *diabète*, les documents ne sont pas très nombreux.

Byrom (50), Florence, Enselm et Zoll (51), dans les cas légers, n'ont trouvé guère de modification des diverses fractions du phosphore sanguin. Dans des cas graves, le phosphore organique est diminué, le phosphore minéral élevé.

M. Labbé et Maksymilian Fabrykant (68) constatent que, dans le diabète simple, sans dénutrition, l'équilibre phosphoré du sang est généralement respecté. Dans le diabète grave, avec dénutrition azotée et acidose, cet équilibre est généralement troublé et, le plus souvent, il y a une augmentation du phosphore lipidique et du phosphore organique non lipidique, le phosphore minéral ne subissant pas de variation caractéristique.

Pautrat, qui, au cours de son travail sur les phosphatases, a fait dans une série de cas de diabète le dosage du phosphore minéral du sang, note le plus souvent un chiffre normal de phosphore minéral.

Quant à la phosphatase, Pautrat l'a trouvée constamment augmentée dans le diabète avec un chiffre maximum de 180 p. 100.

Binet et Pautrat ont étudié la phosphatase dans le diabète expérimental par pancréatomie (62). Ils ont constaté une forte élévation de la phosphatase plasmatique (l'augmentation variant entre 150 p. 100 et 769 p. 100 du chiffre de départ), et celle-ci est considérable le jour de la mort.

La thérapeutique insulinienne, tentée dans deux cas, n'a pas modifiée cette augmentation quand elle était pratiquée à doses insuffisantes (20 unités par jour) ; à doses plus fortes (40 unités), l'insuline a paru retarder l'élévation de la phosphatase plasmatique.

Au cours de l'hyperglycémie provoquée par injection intraveineuse de glucose, il y a eu une légère baisse de la phosphatase suivie d'une élévation de même ordre de grandeur ou un peu plus forte, après la chute de la glycémie.

Bibliographie.

1. MENDEL et BENEDIKT, *Am. Journ. of Phys.*, 25, 23, 1909.
2. SJALLEMA, *Journ. of Biol. chem.*, 49, 236, 1923.
3. LANGERON, PAGET et CORDONNIER, *Bull. sc. pharmacol.*, mars 1932 ; *Journ. méd. de Lille*, mai 1932 ; *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 22, 1333, 1932.
4. KLINKE, *Der mineral Stoffenchsel.*
5. LIÈVRE, Thèse de Paris, 1932.
6. M.-P. WEIL, PAUL AIME, LOUIS LANGLOIS, *Soc. méd. hôp.*, 30, 1683, 1931.
7. LANGERON, PAGET, CORDONNIER et LEFEBVRE, *Soc. méd. hôp.*, 19, 827, 1932.
8. MONIER-VINARD, *Soc. méd. hôp.*, 8, 379, 1934.
9. CHARLES RICHET fils, MARCEL SOURDEL, PERGOLA et JAROUSSE, *Soc. méd. hôp.*, 14, 681, 1935.
10. ÉTIENNE BERNARD, BAYE, PORGE et Mlle GAUTHIER-VILLARS, *Soc. méd. hôp.*, 12, 618, 1935.
11. NITSCHKE, *Bierhem. Ztschrft*, 123, 1928.
11 *bis*. F. RATHERY, *Soc. méd. hôp.*, 12, 618, 1935.
11 *ter*. P. CARNOT, *Ibid.*
12. V. FERRERO et G. CUCCO, *Arch. ital. di Chir.*, t. XXVI, nº 6, août 1930.
13. HOPMANN, *Zeitsch. exper. Med.*, 46, 73, 1925.
14. MAGNUS-LÉVY, *Klin. Med.*, 107, 671, 1928.
15. PAUTRIER et ZORN, *Réunion dermatologique de Strasbourg*, 17 mai 1931.
16. LERICHE et JUNG, *Congrès de chirurgie*, 1933.
17. PROSPER RAVAUT et DANIEL VINCENT, *Revue du rhumatisme*, décembre 1934.
18. W.-A. OPPEL, *Ann. of Surg.*, t. XC, 1929.
19. THIERS et HENRY, *Revue du rhumatisme*, décembre 1934.
20. G. CORYN, *Le Scalpel*, nº 38, 22 septembre 1934.
21. LICHTWITZ, *Klin. Chem.*, Berlin, 1930.
22. VOHRINGER, *Soc. de Biol.*, 91, 588, 1924.
23. DESGREZ, BIERRY et RATHERY, *Acad. des sc.*, 25 mai 1925.
24. ALBRIGHT, BAUER, COCKRILL et ELLSWORTH, *The Journ. of Clin. Inv.*, t. IX, nº 4, 1931.
25. LABBÉ et MAKSYMILIAN FABRIKANT, *Soc. méd. hôp. Paris*, 5 février 1932.
26. MATHIEU-PIERRE WEIL, PAUL AIME et LOUIS LANGLOIS, *Soc. méd. hôp. Paris*, 6 novembre 1931.
27. LIÈVRE et MULLER, *Soc. méd. hôp. Paris*, 16 octobre 1931.
28. LABBÉ et M. FABRYKANT, *Soc. méd. hôp. Paris*, 5 février 1932.
29. LANGERON, PAGET et CORDONNIER, *Soc. méd. hôp. Paris*, 8 avril 1932.
30. LAEDERICH, H. MAMOU et H. BEAUCHESNE, *Soc. méd. hôp. Paris*, 15 avril 1932.
31. JEAN PAUTRAT, Thèse de Paris, 1925.
32. P. GYORGY, *Zentralbl. für innere Med.*, nº 36, 3 septembre 1932.
33. M.-P. WEIL, LOUIS LANGLOIS et DRAGOMIRESCO, *Soc. méd. hôp.*, 18 décembre 1931.
34. LERICHE, JUNG et SUREYYA, *Presse médicale*, nº 39, 15 mai 1935.
35. DALSACE et GUILLAUMIN, *Soc. de Biol.*, t. XCIII, 1925, p. 1209.
36. TAYLOR et CAVEN, *Am. Journ. Phys.*, 81, 511, 1927.
37. H. BIERRY et F. RATHERY, Introduction à la physiologie des sucres. 1 vol. 409 p. Baillière et fils, édit.
38. H. BIERRY et L. MOQUET, *Soc. de Biol.*, t. XCI, 1924, p. 250 ; t. XCII, 1925, p. 593.
39. A. ROCHE et J. ROCHE, *Bull. Soc. chim. biol.*, t. XI, 1929, 549-599.
40. JOST, *Zeit. f. Physiol. Chem.*, t. CLXV, 1926, p. 171.
41. ABRAHAM et ALTMANN, *Klin. Wochenschr.*, t. VI, 1926, p. 456.
42. RONA et IWASAKI, *Biochem. Zeitschr.*, 174, 1927, 239.
43. ENGELHARDT et BRAUNSTEIN, *Biochem. Zeitschr.*, 201, 1928, 48.
44. BARRENSCHEEN, *Biochem. Zeitschr.*, 193, 1928, 105.

45. MEYERHOF, *Biochem. Zeitschr.*, 246, 1932, 248.
46. M.-P, WEIL, *Journal des Praticiens*, n° 16, 18 avril 1931.
47. M.-P. WEIL, *Revue odontologique*, n° 11, nov. 1930.
50. BYROM, *Brit.. Journ. exp. Path.*, 10, 10, 1929.
51. FLORENCE, ENSELM et ZOLL, *Bull. Soc. chim. biol.*, 10, 675, 1928.
52. CROUZON et JUSTIN-BESANÇON, *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1037, 1929.
53. HARVIER et LAFITTE, *Soc. méd. hôp. Paris*, 1203, 1931.
54. MAIRE, CLOGNE et DRILHON, *Bull. Soc. méd. hôp.*, 459, 1935.
55. URECHIA, Mme RETEZEANU et DRAGOMIR, *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1430, 1932.
56. LANGERON, DESPLATS, PAGET et QUEMERE, *Le Sang*, n° 2, 1931.
57. LEVADITI et LI YAN PO, *Presse médicale*, 168, 1930.
58. SIMONET et TANRET, *C. R. Acad. Sc.*, t. CXC, juin 1934, p. 1526.
60. E. SERGENT et BINET, *Soc. de pathologie*, 9 décembre 1924.
61. L. BINET et PAUTRAT, *C. R. Acad. des sciences*, t. CXCVII, p. 945, 23 octobre 1933.
62. L. BINET et PAUTRAT, *C. R. Société de biologie*, 23 juin 1934.
63. MICHEL A. MACHEBŒUF, Thèse de Paris, 1927.
64. MICHEL A. MACHEBŒUF, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLI, p. 1036, septembre 1927.
65. RONA et TAKAHASHI, *Biochemische Zeitschrift*, 49, p. 390, 1913
66. ROGER, BINET et VAGLIANO, *C. R. Société de biologie*, 5 juillet 1924.
67. R.-A. TURPIN, La tétanie infantile. Masson, 1925.
68. M. LABBÉ et M. FABRYKANT, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, séance du 5 février 1932.

LES VARIATIONS SPONTANÉES DE LA GLYCÉMIE CHEZ LE DIABÉTIQUE DURANT LE NYCTHÉMÈRE

PAR

F. RATHERY, L. ROY et M. CONTE

Le diabète résulte essentiellement d'un trouble dans le métabolisme des glucides. Mais ce serait une erreur grave, trop souvent commise, de s'imaginer que ce trouble constitue une véritable constante chez un même individu. Il peut exister des variations dans le sens de l'amélioration ou de l'aggravation, soit d'un jour à l'autre, *variations à court terme* ; elles sont alors souvent de peu d'étendue ; soit surtout par périodes plus ou moins longues, *variations à long terme* ; sous des influences diverses, la tolérance s'abaisse et l'affection paraît s'aggraver. Mauriac a justement insisté il y a quelques années sur ces aggravations passagères de la maladie. Ces variations de la tolérance sont importantes à connaître, car elles justifient la nécessité pour le diabétique d'être sous un contrôle médical, sinon constant, du moins fréquent. On s'explique ainsi qu'un diabète simple devienne pour un certain temps diabète consomptif pour revenir ensuite à la forme de diabète simple. On comprend également qu'en certaines périodes un diabétique soit justiciable de doses plus fortes d'insuline qu'on peut ensuite restreindre à la période d'amélioration spontanée... Ces variations de la tolérance à *court* et à *long terme* relèvent de mécanismes complexes ; les uns sont faciles à identifier : infection, traumatisme, choc moral, etc., mais les autres sont plus difficiles à mettre en évidence. La physiologie pathologique de ces fluctuations spontanées à long et à court terme mériterait à elle seule une étude approfondie; nous nous réservons d'y revenir dans des travaux ultérieurs.

Notre étude actuelle a trait à un tout autre phénomène. Nous désirons nous occuper ici des variations spontanées de la glycémie chez le diabétique au cours *d'une seule période de vingt-quatre heures. La tolérance pour les glucides reste-t-elle uniforme pendant toute une journée ou subit-elle chez le diabétique des variations particulières, différentes de celles qu'on retrouve chez le sujet sain ?* La question présente un double intérêt : intérêt scientifique d'une part, d'ordre tout spéculatif ; intérêt thérapeutique, d'ordre essentiellement pratique. Si la tolérance pour les glucides

subit dans la journée des fluctuations importantes, il importe au plus haut point de les connaître pour établir le régime d'une part, et prescrire d'autre part des doses d'insuline en rapport avec ces variations de tolérance. Il est de toute évidence que si le diabétique assimile mieux ses féculents à certaines périodes de la journée qu'à d'autres, il faudra installer le régime en conséquence, prescrire les féculents au moment de la période favorable, réserver l'insuline aux moments critiques ; en agissant autrement, on risquerait de favoriser les incidents d'intolérance nsulinique sans profit pour le malade.

Nous verrons au cours de ce travail que *ces hypothèses se trouvent pleinement justifiées.*

***

L'étude des variations spontanées de la tolérance aux glucoses au cours des vingt-quatre heures se déduit déjà de l'étude fractionnée des urines. Bouchardat dès 1841 avait insisté sur l'influence de l'alimentation féculente sur la production de la glycosurie ; il devenait de toute évidence que l'étude de la tolérance devait tenir compte de la composition du régime alimentaire.

Traube dès 1852 notait que le taux de sucre dans les urines variait aux différents moments de la journée, et les chiffres les plus élevés étaient le plus souvent retrouvés dans la journée, tandis que dans la nuit, la quantité de sucre était faible et pouvait même être égale à zéro.

Seegen en 1869, Leube en 1869, Posner et Eppenstein en 1891 insistent sur l'importance de l'excrétion du sucre durant la nuit par rapport à celle de la journée dans les formes graves du diabète.

Naunyn (1906), Noorden (1907) Falta et Gigon en 1908 font les mêmes constatations.

En réalité, l'étude de la glycémie, faite ou non concurremment avec celle de la glycosurie, était indispensable pour pouvoir apporter à la question des données précises.

On pouvait aborder le problème de deux façons :

1° En étudiant chez les diabétiques les oscillations de la glycosurie pendant *une fraction* de la journée ;

2° En recherchant les variations de la glycémie durant la *période complète des vingt-quatre heures.*

Ici encore on pouvait étudier le malade :

a. en état d'alimentation : le sujet prenant à dates fixes trois repas de composition connue ;

b. le sujet étant soumis à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée ;

c. en état de jeûne complet.

Dans les deux premiers états. on pouvait examiner les malades avec ou sans emploi de l'insuline.

Quelques points de technique sont indispensables à préciser tout d'abord.

Tous ces examens exigeaient de nombreuses prises de sang et il était de toute évidence que l'utilisation des micro-méthodes favorisait au plus haut point ces recherches.

Rien de plus facile que de multiplier les prises en piquant simplement le lobule de l'oreille ou la pulpe du doigt. C'est ce qu'ont fait la grande majorité des auteurs. On pourrait presque dire, à de rares exceptions près (Jonas, T. Grier Miller et Ida Teller), que l'universalité des recherches effectuées sur cette question relèvent des micro-méthodes. A notre avis, on ne dose pas du sang pur par la piqûre du doigt ou du lobule de l'oreille ; et le mélange qu'on obtient est loin d'être toujours identique ; il suffit de presser plus ou moins le doigt, de faire une piqûre plus ou moins profonde, pour que le mélange de sang et de sérosité varie d'un moment à un autre, et si on se rappelle qu'il s'agit bien souvent d'une simple goutte de sang, on reste confondu devant l'importance des erreurs que l'on doit commettre ; on s'explique ainsi la discordance des résultats obtenus par les divers auteurs. Ne voit-on pas Hermann, Lange et Jakob Schloss piquer une seule fois le lobule de l'oreille et, lors de leurs multiples recherches, se contenter, pour recueillir le sang, de frotter doucement chaque fois à ce niveau. Nous estimons, quant à nous, que *seule la prise de sang dans la veine*, en utilisant une quantité de sang suffisante, peut donner des résultats hors de toute contestation, et c'est *cette seule méthode que nous avons utilisée dans nos recherches.* On ne peut que regretter que des études dénotant une somme de travail considérable, notamment en Scandinavie, aient toutes été effectuées par ces méthodes, sans doute fort commodes, permettant la multiplication des dosages, mais laissant toujours plane. un doute sur la rigueur des résultats. Sans doute on objectera que les chiffres obtenus paraissent concordants et vraisemblables, nous le reconnaissons, et ce n'est pas, nous l'avouons, le moindre de nos étonnements ; mais nous estimons qu'une pareille constatation n'est pas suffisante pour justifier leur emploi dans des recherches scientifiques.

Un deuxième point sur lequel nous voudrions insister, c'est l'importance qu'il y a à comparer l'état normal à l'état diabétique ; nous verrons du reste qu'à ce point de vue tous les auteurs sont d'accord.

Des différentes méthodes à utiliser, seule à notre avis l'étude des variations de la glycémie chez le sujet au *jeûne complet* permettait de nous rendre compte des variations réellement spontanées de la glycémie ; l'adjonction de repas, avec ou sans insuline, rendait l'interprétation des résultats obtenus assez délicate, aussi c'est surtout sur l'étude des *variations journalières de la glycémie pendant le jeûne complet* que nous insisterons ; c'est elle seule du reste qui fait l'objet ici de nos recherches personnelles (1).

Variations de la glycémie pendant une fraction de la journée.

Gilbert et Baudouin estiment que la glycémie le matin à jeun et au repos est une constante chez un individu donné.

Neumark, en utilisant la méthode de Bertrand et en faisant des prélèvements de demi-heure en demi-heure, trouve $0^{gr},88$, $1^{gr},24$, $1^{gr},20$, $0^{gr},84$, $1^{gr},12$, variation qu'il met sur le compte de l'hyperexcitabilité du système végétatif.

Karen-Marie Hausen note chez l'homme à jeun des variations de $0^{gr},55$ à $0^{gr},45$ par litre.

Mauriac, Broustet, Dupin (*Soc. Biol.* 1933, p. 587) font, en utilisant la technique d'Hagedorn Jenson, huit à dix prises chez un même sujet de quart d'heure en quart d'heure ; ils notent des oscillations moyennes de $0^{gr},10$ à $0^{gr},20$, une fois une différence de $0^{gr},34$; jamais ils n'ont constaté des différences de $0^{gr},45$ comme les auteurs précédents. Ils en concluent que l'individu normal présente des oscillations spontanées de sa glycémie de 10 à 15 p. 100 ; chez le diabétique il en serait de même, mais cependant les oscillations seraient moins marquées. Chez des sujets traités par l'insuline + repas, on constate chez le sujet normal des oscillations plus marquées après le repas que chez l'individu à jeun (différence de $0^{gr},30$ à $0^{gr},46$ p. 100). Chez le diabétique, on constate une atténuation des oscillations ; la courbe est presque droite.

Mauriac et ses collaborateurs concluent que le taux de la glycémie peut varier de 15 p. 100 chez tout individu d'un moment à l'autre et qu'on ne devra faire état par conséquent, dans l'appréciation des résultats thérapeutiques, que de différences supérieures à 15 p. 100. Quant à l'insuline, elle « bloquerait le système hyperglycémiant » et atténuerait les oscillations normales provoquées par les repas.

(1) Nous rappellerons qu'à l'étranger les auteurs notent le plus souvent le taux du sucre en milligrammes et pour 100 de plasma ; en France nous établissons le taux en gramme et pour 1 000 de plasma.

Ces résultats, en réalité, nous montrent simplement la fréquence de l'instabilité relative de la courbe glycémique au cours d'une courte période de temps.

Ils ne nous donnent pas de renseignements sur le rythme total de la glycémie durant toute la période de vingt-quatre heures.

Variations de la glycémie pendant la période totale des vingt-quatre heures chez le sujet alimenté avec ou sans emploi de l'insuline.

I. En état d'alimentation sans emploi d'insuline. — Hamman et Hirschmann en 1919, Mac Lean et Wesselow en 1920, constatent que la deuxième prise de glucose chez un individu sain ne détermine plus la même montée glycémique que la première.

Il s'ensuivait qu'on pouvait se demander si la prise d'aliments ne pouvait influer sur la courbe glycémique d'une façon différente avant le deuxième ou le troisième repas.

Cammidge et Howard notent chez le sujet sain une courbe présentant trois ascensions et trois abaissements du niveau de la glycémie correspondant aux trois repas.

K. Petren, chez certains diabétiques traités par le régime comprenant des légumes et des graisses, constate que la glycémie baisse durant la journée (par rapport au taux du matin à jeun).

Léon Jonas, T. Grier Miller et Ida Teller (*Arch. of Intern. Med.*, mars 1925, vol. XXXV, p. 289-314), utilisant le prélèvement de sang dans la veine et la méthode de Folin et Wû, notent chez les sujets normaux une fluctuation de $0^{gr},07$ à $0^{gr},15$; la glycémie maxima a lieu une heure après le repas ; c'est après le petit déjeuner (breakfast) que la glycémie est la plus haute (trois fois sur six sujets).

Chez les diabétiques légers, la montée de la glycémie après le repas de midi est insignifiante, bien que les glucides soient également répartis entre les trois repas.

Si, entre deux repas, le temps écoulé est de moins de trois heures, la courbe glycémique après le deuxième repas est bien moins élevée ; si ce temps dépasse trois heures, la courbe est identique ou plus élevée.

Seyderhelm et Oestreich (*Zeitschrift. f. klin. Mediz.*, 1929, vol. CIX, p. 35-40) ont étudié l'état de la glycémie avant les trois repas : le matin à jeun, avant le deuxième repas, avant le troisième repas ; ils donnaient chaque fois comme glucides 30 grammes de pain ; ils insistent sur l'intérêt de ce « profil journalier » de la glycémie (*Tages Pro-*

fil). Chez les sujets sains (16) les auteurs concluent que la glycémie du matin est généralement la plus haute et celle du soir presque toujours plus basse que celle du matin. Quant à celle de midi, quand la glycémie du matin est inférieure à 100, celle de midi monte souvent un peu. En réalité, à considérer les chiffres publiés par les auteurs, on ne peut à notre avis constater qu'une extrême diversité dans les résultats obtenus.

125	100	88
95	105	92
90	90	90
100	100	60
120	105	120
105	100	70

Chez 100 diabétiques examinés, les auteurs font la discrimination suivante :

a. Diabétiques dont la glycémie tombe à midi : diabètes bénins non justiciables de l'insuline.

b. Diabétiques dont la glycémie monte à midi : cas défavorables justiciables de l'insuline.

Quant à la glycémie du soir, si elle est basse, le pronostic serait favorable. Ces recherches montrent donc surtout l'intérêt de l'étude chez le diabétique de la courbe glycémique, la variation des taux glycémiques et l'importance de l'état du taux glycémique à midi. Il est impossible de rien conclure en ce qui concerne l'existence d'une courbe constante chez les sujets sains.

Hermann Lange et Jakob Schloss (*Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 1929, t. CXXXIX, p. 274-281) concluent que, sans exception, il existe une montée de la glycémie de la troisième à la cinquième heure de la matinée, surtout à la troisième, montée variable avec la gravité du diabète, sans rapport avec le dernier repas. La glycémie la plus basse serait vers vingt-trois heures. Ces conclusions s'appuient sur des techniques assez défectueuses ; la prise de sang est faite à l'oreille par simple ponction après une seule incision qu'on rouvre ainsi chaque fois.

Le travail de Jacobi et Baumann (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1929, 145, 1-2, p. 24-34) est plus important ; les examens sont effectués à 8 h., 12 h., 18 h., 22 h. 15, 1 h. 15, 4 h. 15, 8 heures ; ils emploient la méthode d'Hagedorn Jensen et prennent la valeur moyenne sur trois épreuves.

Sujets sains (18). — Les sujets font trois repas comprenant 30 grammes de pain.

Les variations de la courbe peuvent être ainsi schématisées :

a. Plus la valeur du matin est basse, plus la valeur de midi a tendance à monter, et inversement ;

b. Abaissement nocturne en général à 4 h. 15 ;

c. Remontée à 8 heures.

En réalité, de l'aveu même des auteurs, les variations sont minimes.

8 h.	12 h.	18 h.	22 h.	1 h. 15	4 h. 15	8 h.
76	81	77	81	84	53	63
95	83	86	102	88	88	79
77	79	75	84	89	72	63

Un simple regard jeté sur ces trois courbes montre l'extrême diversité des résultats obtenus.

Sujets diabétiques. — Les oscillations seraient de même sens mais plus importantes ; quand la glycémie de *midi* est inférieure à la glycémie du *matin*, toujours relativement élevée, le pronostic serait favorable. Les glycémies *du soir* sont presque toutes plus basses que les valeurs à jeun ; la glycémie du soir tombant relativement d'autant plus que la glycémie de midi est plus haute.

En étudiant les courbes des auteurs, on est frappé des faibles glycémies de ces malades diabétiques ; la plus élevée atteint $1^{gr},75$, certaines sont de $1^{gr},16$, $1^{gr},25$.

8 h.	12 h.	18 h.	22 h. 15	1 h. 15	4 h. 15	8 h.
116	88	111	99	91	90	109
112	112	126	175	153	98	
99	76		79			
125	127	101	101	122	124	136

Certains même n'atteignent pas 1 gramme ; il s'agit là de diabétiques pour le moins fort légers.

Les auteurs estiment que la montée *matinale* de la glycémie ne serait qu'une réponse à sa baisse dans le milieu de la nuit, et ils font intervenir l'*hyperadrénalinémie matinale* dans sa production.

Les travaux de Jacobi et Baumann montrent évidemment chez certains sujets un abaissement nocturne et une élévation matinale de la glycémie, mais leurs conclusions sont un peu absolues, car les chiffres qu'ils publient sont loin d'entraîner la conviction ; le seul point net à notre avis montré par les auteurs, c'est que les courbes glycémiques sont très variées et montrent à certains moments de la journée des baisses spontanées inexpliquées, sans rapport avec les repas ; ils confirment l'irrégularité de la courbe journalière étudiée par Seyderhelm et Œstreich et y ajoutent « un *profil nocturne* ».

Sweeny (*Arch. of int. Med.*, 1930, 45, 257-260) chez quatre étudiants sains, se nourrissant normalement, étudie la courbe des vingt-quatre heures ; on note une élévation minime après le repas vespéral, puis la courbe reste plate durant la nuit ;

il existe le matin, surtout après le repas, une élévation de la courbe glycémique de courte durée, suivie d'un abaissement également passager ; le repas de midi provoque une ascension avec abaissement consécutif suivi d'une ascension vespérale. Chaque ingestion d'aliment détermine, après une montée passagère, un abaissement plus marqué après le repas de midi qu'après celui du matin, plus intense après le repas du soir qu'après celui de midi. La sécrétion d'insuline endogène serait ainsi favorisée par l'ingestion de féculents et elle le serait d'autant plus que le sujet a ingéré plusieurs repas ; la montée de la courbe glycémique après chaque repas deviendrait d'autant plus marquée que les repas se sont multipliés.

Katsura (*Arch. f. klin. Med.*, 1929, 164, 1-2) avait déjà noté qu'une même dose de glucides ingérée en deux ou en dix fois déterminait un effet différent sur la courbe glycémique ; l'ingestion fréquente de petites doses de glucides chez des diabétiques provoque une élévation moindre du niveau des courbes glycémiques et glycosuriques. Ces recherches se trouvent ainsi confirmées par celle de Sweeny ; l'ingestion de glucides à petites doses sollicite la sécrétion d'insuline endogène. Le phénomène n'existerait pas chez les diabétiques graves.

Flaum (*C. R. Soc. biol.*, 1925, 93, p. 380) avait déjà vu que chez les diabétiques alimentés la glycémie est plus basse le soir que le matin, surtout dans les cas graves. Petren fait remarquer que la courbe de glycémie des diabétiques a tendance à tomber l'après-midi : la glycémie est plus basse le soir que le matin.

J.-V. Grott et H. Szpidbaum (*Le Sang*, 1934, nº 1, 49-70) ont repris la question dans une étude d'ensemble. Leur travail comporte une importante bibliographie. Ils ont donné aux sujets examinés trois repas, de composition identique pour chaque sujet ; les sujets sains avaient des repas plus copieux et plus riches en glucoses que les diabétiques. Ceux-ci, quelle que soit la gravité de leur diabète, recevaient des repas identiques ; il s'ensuit, à notre avis, que les conditions expérimentales sont loin d'être identiques ; il aurait fallu en effet chercher la tolérance de chaque diabétique et leur donner alors, en plus de leur tolérance, une même dose de glucides ; les résultats eussent pu alors être utilement comparés. Malgré cette légère critique, le travail de Grott et Szpidbaum est d'une réelle importance, bien qu'ici encore les dosages aient été effectués par les microméthodes ; les dosages de sucre ont été faits de 8 heures du matin à 20 heures du soir ; il n'y a pas de dosages nocturnes.

Les conclusions des auteurs sont les suivantes

Chez le sujet sain (3 sujets). — La courbe glycémique *est loin d'être uniforme* ; le plus grand abaissement de la glycémie apparaît deux à trois heures, parfois cinq heures après le repas ; l'ascension après le repas semble plus marquée à midi que le matin. Quant au repas du soir, il détermine chez les trois sujets examinés une *baisse immédiate* au lieu d'une ascension. Les auteurs émettent l'hypothèse que cette différence dans le repas de midi et du soir provient peut-être de ce fait qu'entre le premier et le deuxième repas il s'écoulait cinq heures tandis qu'entre le deuxième et le troisième la pause n'était que de quatre heures.

D'une façon générale la courbe paraît plus élevée le matin que le soir ; elle est plus basse de 18 à 20 heures.

Les auteurs concluent que « chez des sujets sains l'activité de l'appareil emmagasinant les glucides s'exercerait au cours de la journée après les repas de constitution identique et qu'elle est la meilleure vers le soir ».

Chez les diabétiques (5 sujets). — Il s'agit de diabètes légers.

Les résultats sont loin d'être identiques chez les cinq sujets.

On peut observer, assurent les auteurs, trois sortes de réactions de l'organisme :

1º La plus haute courbe glycémique au cours de la journée avec un abaissement le soir;

2º Trois écarts presque identiques de la courbe glycémique, par rapport au niveau constaté à jeun, une à deux heures après chaque repas, suivie d'un abaissement passager ;

3º La plus haute élévation de la courbe le matin à jeun ; un abaissement à midi et une hyperglycémie très marquée après le repas du soir.

Ces conclusions sont loin d'avoir la netteté de celles des auteurs précédents, dont les affirmations paraissent donc *trop absolues*. A notre avis, Grott et Szpidbaum ne sont pas, d'après leurs résultats, autorisés à conclure que « la plupart des diabétiques peuvent faire assez copieusement leur deuxième repas sans provoquer une augmentation de glycosurie ». Ils ont examiné cinq malades et, sur ces cinq malades, on ne constate aucun résultat sensiblement identique.

II. En état d'hyperglycémie provoquée. — Hamman et Hirschmann avaient dès 1916 montré qu'une deuxième dose de glucose donnée à un sujet sain après l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, ne provoquait pas la même ascension nette de la glycémie. Mc Lean et Wesselow (1920), John ont fait la même constatation, et certains

auteurs, voyant en cela l'effet d'une excitation de la sécrétion pancréatique, ont utilisé cette épreuve pour distinguer le *diabète insulaire* des *diabètes non insulaires*.

Éric Martin et Sciclounoff (*Presse méd.*, 1er déc. 1934) ont pratiqué chez un même sujet l'hyperglycémie expérimentale plusieurs jours de suite, mais à différentes heures de la journée et en plaçant toujours l'épreuve quatre heures après un repas standard. Ils ont constaté que l'hyperglycémie est plus marquée à 16 h. 45 qu'à minuit ou 8 heures du matin. Ils ajoutent du reste qu'ils ne donnent pas à cette constatation une trop grande importance, car ils ont observé que, chez le même malade, à la même heure, on observe rarement la même réaction. Nous ne pouvons que souscrire à cette affirmation; nous reviendrons du reste, dans un autre travail, sur la valeur réelle de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée dans le diabète.

Nous noterons cependant qu'au lieu d'une élévation immédiate de la glycémie après l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée, on peut chez certain sujets non diabétiques constater une forte baisse presque immédiate.

III. **En état d'alimentation combinée à l'injection d'insuline.** — Un certain nombre d'auteurs ont cherché à établir les variations de la courbe glycémique à la suite d'injection d'insuline combinée avec la prise de repas. Ils pensaient pouvoir ainsi mieux mettre en évidence la sensibilité différente des sujets à l'insuline suivant les périodes de la journée. Nous rapporterons brièvement les expériences effectuées par certains auteurs, mais nous ne pouvons dissimuler qu'on complique ainsi le problème à résoudre.

Il est non douteux que chaque sujet présente à l'insuline une sensibilité qui lui est *propre* et qui est faite de facteurs multiples ; bien plus, un même sujet répond différemment d'un jour à l'autre à une même dose d'une même insuline. Desgrez, Bierry et Rathery ont dès 1927 (*Bull. Acad. méd.*, 1er fév. 1927) insisté sur ce fait en montrant ce qu'avait d'illusoire le dosage de l'insuline en « unités biologiques ». Nous ne reviendrons pas ici sur ces faits, qui mériteraient à eux seuls de longs développements.

Jonas, Miller et Tellier posent en principe que chez les diabétiques graves l'insuline doit être donnée sans tenir compte de l'alimentation.

Niels A. Nielsen (*Zechschrift f. klin. Med.*, 1928, vol. 109, p. 636-646) étudie la variabilité de l'apparition de l'hypoglycémie maxima après l'injection d'insuline ; faisant des prises de sang toutes les deux heures, il constate que la courbe glycémique est élevée à 10 heures, s'abaisse ensuite jusqu'à 18 heures, puis remonte. Il y aurait donc un maximum de baisse vers le milieu de la journée. Il pose en principe que chez les diabétiques graves les variations sont encore plus importantes. Mais il utilise des repas de composition différente et des doses également différentes d'insuline ; aussi ses conclusions manquent de précision en ce qui concerne la question qui nous occupe.

J.-V. Grott et Szpidbaum (*loc. cit.*) ont étudié les courbes glycémiques chez les diabétiques soumis à trois repas déterminés toujours identiques et traités par les mêmes doses d'insuline. Nous ne reprenons pas ici les critiques que nous avons faites plus haut concernant ce régime uniforme prescrit à des diabétiques dont le trouble du métabolisme glucidique est différent. Il en est de même de la dose identique d'insuline dont on ne peut comparer les effets chez des sujets avec troubles du métabolisme différents, donc justiciables de doses différentes d'insuline. Il eût fallu comparer, en utilisant une même dose d'insuline, des diabétiques dont le trouble du métabolisme glucidique aurait été identique. Les résultats obtenus défient vraiment toute généralisation. Les auteurs distinguent trois groupes (sur dix expériences!!) qu'on peut en réalité réduire à deux.

Dans l'un, le plus nombreux, on constate un abaissement plus ou moins continu de la courbe, du matin 8 heures au soir 20 heures, « comme si l'activité du métabolisme des hydrocarbonés s'accroissait nettement après chaque repas successif, c'est-à-dire comme si la quantité d'insuline endogène distribuable augmentait chaque fois au cours de la journée ». Il s'agirait là de diabétiques « sensibles à l'insuline ».

Dans l'autre, au contraire, les courbes sont très irrégulières, accusant une montée glycémique anormale après tous ou certains des repas, surtout ceux du matin et du soir ; l'auteur conclut que ces malades sont « résistants à l'insuline exogène ».

L'étude fractionnée de la glycosurie pourrait, tout comme la glycémie, donner des résultats importants.

Eric Martin et Sciclounoff (*Presse méd.*, 1er déc. 1934) donnaient à des individus sains un repas standard, et quatre heures après — un jour à 10 heures, un jour à 16 heures — une injection intraveineuse de 10 unités d'insuline. Chez quatre sujets normaux, la chute de la glycémie a été plus forte à 16 heures qu'à 10 heures et les manifestations cliniques accompagnant l'hypoglycémie beaucoup plus intenses l'après-midi. Cependant les auteurs ajoutent que la différence entre l'hypoglycémie obtenue le matin et celle notée l'après-midi est souvent de faible amplitude et

peut, dans quelques cas, même être nulle. La réaction antagoniste qui suit l'hypoglycémie fait passer momentanément la courbe de la glycémie de l'après-midi au-dessus de celle du matin. Cette brusque réaction, adrénalinienne probablement, correspond bien à l'importance des signes cliniques, beaucoup plus accusés dans l'épreuve de l'après-midi que dans celle du matin.

Ces expériences, concluent les auteurs, « montrent bien une certaine sensibilité manifestée par l'organisme à l'égard de l'insuline dans les premières heures de l'après-midi ». Cependant ils font remarquer qu'on pourrait se demander si la plus grande action de l'insuline à midi ne relève pas d'une sommation d'action de l'insuline, la deuxième injection venant renforcer la première. Ils montrent en effet que si l'injection d'insuline du matin a cessé son effet sur la courbe glycémique au moment de la deuxième injection, elle met cependant l'organisme dans un état particulier, le rendant plus sensible à la deuxième injection.

La conclusion de toutes ces recherches touchant la variation de la courbe glycémique journalière chez l'individu normal et chez le diabétique, est assez malaisée à exprimer.

Un seul point mérite à notre avis d'être retenu, c'est la variabilité de cette courbe chez un même individu ; il semble que l'individu sain, comme le diabétique, présente, vis-à-vis du métabolisme des glucides dans une même journée, des modes de réaction différents. Si le plus souvent l'ingestion d'un repas plus ou moins riche en glucides détermine une élévation de la glycémie suivie d'une chute, il n'en est pas toujours ainsi ; à certaines périodes des vingt-quatre heures, souvent à midi, parfois le soir et pendant la nuit, il semble que le métabolisme glucidique soit en période de *suractivité*, tandis que le matin, après le jeûne de la nuit, il serait dans un état d'*infériorité relative*. Doit-on en conclure que c'est le jeûne seul qui, comme le pensent Vignaud et Karr, altère le métabolisme des glucides, ou que l'ingestion de glucides favorise la sécrétion secondaire d'insuline endogène ? Les variations de la courbe glycémique sont-elles en rapport direct avec l'alimentation, ou existent-elles en dehors d'elle ?

Avant de pouvoir étudier l'effet du repas en lui-même sur la courbe glycémique et le métabolisme des glucides, il importait tout d'abord d'être fixé sur ce point ; c'est ce qu'à notre avis beaucoup d'auteurs ont négligé de faire, et c'est peut-être ce qui explique l'absence de concordance des résultats obtenus.

Nous nous associons ici pleinement aux sages conclusions de Grott et Szpidbaum qui concluent que tout malade exige un traitement individuel, surtout quand il s'agit d'administration de l'insuline. Ce sont les conclusions que l'un de nous n'a cessé de développer depuis la découverte même de l'insuline, et ce sont les seules à notre avis qu'on peut, au point de vue pratique, tirer des études précédentes.

Un diabétique, après l'ingestion de glucide, réagit d'une façon individuelle et il paraît impossible d'émettre à ce point de vue des lois générales.

La courbe glycémique durant le jeûne.

A. **Recherches antérieures.** — En l'absence de toute alimentation, le métabolisme des glucidiques subit-il des variations pendant la période des vingt-quatre heures ? Ces variations, si elles existent chez le sujet sain, sont-elles identiques chez le diabétique ?

Nous retiendrons surtout sur cette question une très importante étude de **Rolf Hatlehöl** sur « Blood Sugar Studies » dans les *Acta Medica Scandinavica*, supplément VIII, 1924. Nous ne pouvons ici encore que regretter de voir tous les résultats de l'auteur, toutes ses recherches — et elles sont extrêmement nombreuses et importantes, — basés sur une micro-méthode de dosage de sucre avec prise de sang par incision de la peau.

Nous exposerons ensuite les résultats des récents travaux, notamment ceux de **A. Vesa** (*Acta Medica Scand.*, suppl. LVII, 1934) avant d'aborder nos propres recherches.

Hatlehöl, étudiant la courbe de la glycémie pendant le jeûne chez quelques diabétiques, s'attendait à voir leur glycémie descendre progressivement et régulièrement ; or un diabétique mis au jeûne absolu pendant trois jours voyait bien sa glycémie s'abaisser progressivement de 8 heures du matin à 8 heures du soir, mais le lendemain matin on constatait une *nouvelle et importante montée* de la glycémie suivie d'une descente le jour et d'une *remontée* le lendemain matin. Les différences constatées étaient considérables et variaient entre 26 et 66 milligrammes pour 100 centimètres cubes de sang.

Premier jour		Deuxième jour	
Matin.	Soir.	Matin.	Soir.
0gr,23	0gr,17	0gr,20	0gr,14
0gr,261	0gr,184	0gr,242	0gr,193
0gr,183	0gr,114	0gr,167	

Hatlehöl examina ainsi 24 sujets, qu'il soumit à quatre-vingt-sept jours de jeûne, par périodes de

jeûne de un à quatre jours ; un même sujet étant ainsi mis par périodes de un à quatre jours à onze jours de jeûne.

Sur ces 24 sujets *diabétiques*, 16 présentèrent cette *montée paradoxale* pendant *la nuit*, 7 autres au contraire ne la présentèrent jamais, un huitième ne la présenta pas tout d'abord, mais, son diabète s'étant aggravé un an plus tard, la manifesta. Hatlehol conclut que la *montée paradoxale du jeûne* est surtout le fait des *formes graves* et est un signe de pronostic défavorable.

Il rechercha alors si les *sujets normaux* présentent le même phénomène ; il note sous l'influence du jeûne une baisse légère de la glycémie aussi bien la nuit que le jour, mais les variations sont *minimes* chez les 7 sujets étudiés.

Il conclut que cette montée paradoxale nocturne de la glycémie est *propre aux diabétiques* et spécialement aux cas graves. Tous ceux qui sont morts de leur diabète l'ont présentée ; cependant l'auteur a retrouvé le phénomène dans certains cas de diabète bénin.

Cette *élévation paradoxale de la glycémie* peut être telle que, chez un sujet après quatre jours de jeûne consécutifs, les glycémies du deuxième, du troisième et du quatrième jour peuvent être plus élevées que celle du premier.

0gr,268
0gr,288
0gr,298
0gr,274

Il a relevé ce fait chez 7 diabétiques particulièrement graves.

Hatlehöl a constaté que l'ingestion de boisson, la composition du régime avant le jeûne, l'exercice sont sans influence sur le phénomène. Il en est de même de l'alimentation ; qu'on donne à manger au malade durant la journée ou durant la nuit, l'effet est identique ; cependant une fois la montée paradoxale de la nuit disparut quand le malade cessa le jeûne.

Nous ajouterons que l'examen des urines reflète l'état de la glycémie, la glycosurie peut cesser ainsi le jour et réapparaître le matin ; la glycosurie est en tout cas plus marquée dans les premières heures du jour ; le seuil d'apparition de la glycosurie est plus élevé que le seuil de disparition.

Chez 7 diabétiques le dépassement du seuil pendant la montée paradoxale de la glycémie prend généralement place dans les premières heures du jour, après 4 heures du matin.

Ces recherches capitales d'Hatlehöl ne sont en réalité basées que sur des examens de glycémie *de 8 heures du matin à 8 heures du soir* ; si certaines fois l'urine de la nuit a été examinée, la glycémie durant cette période nocturne ne l'a pas été.

C'est ce que fait remarquer fort justement **Arvo Vesa** ; personne, dit-il, n'a encore fait de courbes complètes de vingt-quatre heures chez le diabétique à jeun.

L'auteur pratique chez 40 diabétiques des prélèvements de sang et d'urine tous les deux heures de 6 heures du matin à 8 heures le lendemain matin.

L'élévation nocturne de la glycémie fait défaut dans les cas légers.

On la constate au contraire dans les formes *moyennes* et *graves* ; elle commence de la vingtième à la vingt-quatrième heure, progresse de 4 à 6 heures du matin. C'est entre 6 heures et 8 heures que se fait la *montée brusque* ; une seule fois la montée commence à 4 heures du matin.

Les variations dans l'état de la glycémie se reflètent dans celui de l'urine : sucre et surtout corps acétoniques.

Cette montée paradoxale pourrait manquer même dans les cas les plus graves.

Vesa, réalimentant ensuite ses diabétiques, constate que la montée nocturne est beaucoup moins nette, contrairement aux assertions d'Hatlehöl.

Vesa distingue 4 cas suivant les types de diabète à la suite de l'épreuve du jeûne :

Cas bénins. — La courbe est sensiblement horizontale. La glycosurie fait défaut.

Cas un peu plus sérieux. — Descente légère pendant le jour. Oscillations autour de la valeur normale pendant la nuit.

Cas moyens.—Descente pendant le jour et montée paradoxale pendant la nuit ; souvent, à la fin de la journée, la glycémie retombe près de la normale.

Cas graves. — Baisse légère pendant le jour sans jamais retomber à la normale. Montée pendant la nuit.

La glycosurie ne reflète pas exactement l'état de la glycémie ; elle monte moins haut que ne le comporterait l'état de la glycémie.

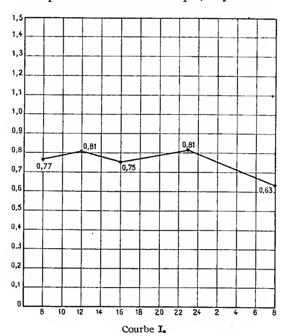
Vesa conclut que si la courbe glycémique descend quand le malade est à jeun, l'insuline ne doit être donnée qu'au moment des repas.

Si la courbe glycémique ne descend pas, « l'insuline de fond » est nécessaire.

En dehors de ces deux travaux principaux, nous signalerons celui de *Sweeny*, qui note que chez le sujet sain à jeun, la courbe forme un plateau, sauf une légère élévation jusqu'à midi ; il avait donc noté l'élévation matinale.

Eric Martin et Sciclounoff constatent que la période d'hypersensibilité à l'insuline s'étend approximativement de 11 à 17 heures, c'est-à-dire au moment de la descente de la glycémie ; ils notent la montée du matin, la descente pendant les dernières heures de la matinée et les premières heures de l'après-midi, et une ascension brusque vers 3 à 5 heures du matin. Ils retrouvent la courbe des auteurs précédents et notent chez le sujet normal des variations très irrégulières individuelles avec tendance à la chute de la glycémie dans les premières heures de l'après-midi.

Nous pouvons donc conclure que, d'après Hatlehöl, il existe fréquemment chez le diabétique une *chute de la glycémie dans l'après-midi avec remontée nocturne*. En réalité, comme Vesa. l'a montré, cette remontée se fait surtout le matin vers 4 à 5 heures. D'après ces auteurs, le phénomène est du reste inconstant, il semble exister surtout en cas de diabète grave, quoique cependant on puisse le retrouver dans les diabètes bénins et qu'il puisse manquer dans les formes graves.



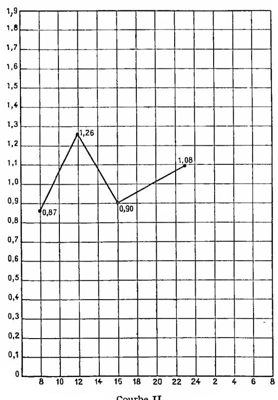
Courbe I.

A. Landau, Mme T. Hercenberg et I. Beiless (*J. phys. et path. gén.*, mars 1935) ont étudié la courbe de la glycémie du diabétique tenu à jeun pendant dix-huit à vingt heures, en comparant la glycémie capillaire et la glycémie veineuse ; ils notent simplement une chute progressive de la glycémie dans les deux territoires ; cependant une de leurs courbes présente une réascension nette dans les deux territoires.

B. Recherches personnelles. — Notre but consistait à étudier la courbe glycémique des vingt-quatre heures *en dehors de tout facteur extérieur* pouvant agir sur elle. Nos recherches ont porté sur des *sujets sains*, des *hypoglycémiques spontanés* et des *diabétiques simples et consomptifs*.

Le malade était à jeun depuis la veille au soir 6 heures ; la première prise de sang était faite à 8 heures du matin, puis les autres se succédaient à midi, à 3 ou 4 heures de l'après-midi, à 22 ou 23 heures et le lendemain à 8 heures. Les sujets restaient couchés et ne prenaient que de l'eau et du café sans sucre.

Le sang examiné était prélevé dans la veine du pli du coude (8 à 10 centimètres cubes) et les dosages effectués avec la méthode de Baudouin. Le malade ne recevait pas d'insuline, même en cas de diabète consomptif.



Courbe II.

Sujets normaux (4 sujets). — Chez l'un, la courbe est sensiblement horizontale avec une légère baisse à 4 heures, une légère montée à 23 heures. On note le lendemain matin une baisse nette : 0gr,63 au lieu de 0gr,77 la veille (courbe I).

8 heures matin	....	0gr,77
12 —	....	0gr,81
16 —	....	0gr,75
23 —	....	0gr,81
8 — matin	....	0gr,63

Chez l'autre, la courbe est plus irrégulière avec une montée à 12 heures suivie d'une baisse et d'une légère remontée à 23 heures (courbe II).

8 heures	....	$0^{gr},87$
12	—	$1^{gr},26$
16	—	$0^{gr},90$
23	—	$1^{gr},08$

Nous conclurons que chez le sujet normal, le tracé glycémique des vingt quatre heures ne représente jamais une horizontale absolue ; il existe des accidents d'amplitude variable suivant les cas : ces accidents sont représentés surtout d'une part par une baisse dans l'après-midi et par une montée le soir, mais ils sont loin d'être constamment suivant ce type.

Diabétiques simples — Nous avons étudié 8 malades, et certains plusieurs fois à plusieurs jours d'intervalle.

Nous pouvons résumer le résultat de nos constatations dans le tableau ci-joint :

	8 h. matin	12 h.	16 h.	23 h.	8 h.
	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.	Gr.
Can	1,42	1,26	0,94	1,23	
	1,60	2,14	[1,31		
Silb.	1,40		1,09	1,01	1,16
Ba.	1,13	1,10	1,10	1,08	1,08
	1,91	2,10	1,84	1,69	1,69
Laf.	2,52	2,02	2,05	1,91	2,07
Qu.	1,91	1,34	1,27	1,26	1,50
Del.	2,69	2,33		1,81	
Frem........	1,30	1,28	1,01	1,37	
Dup.	2,68	2,05	2,02	2,36	2,46

L'étude de ce tableau suscite un certain nombre de réflexions.

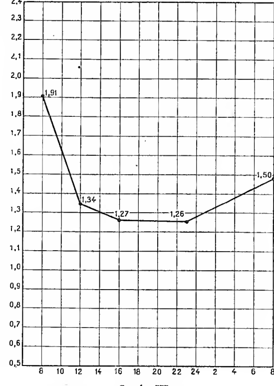
1° Chez tous nos malades sauf un la courbe glycémique a présenté des oscillations très nettes se chiffrant par des *différences souvent notables* pouvant dépasser $0^{gr},80$.

2° Nous ne pouvons décrire un type de tracé commun à tous les malades, chaque sujet a son tracé glycémique qui lui est propre.

3° On peut cependant noter que chez tous, il existe *une baisse de la glycémie du matin* 8 *heures au soir* 23 *heures* ; le plus souvent la glycémie maxima est le matin à 8 heures et la glycémie minima à 15 ou 16 heures ; souvent cette baisse existe déjà à midi. Mais parfois c'est à midi qu'est la montée maxima.

4° A 23 heures, la glycémie est déjà remontée sans atteindre le plus souvent le taux de 8 heures du matin, mais parfois la baisse maxima se produit à ce moment.

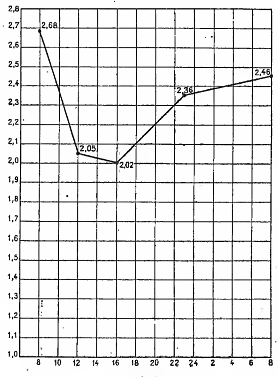
5° Le deuxième jour, à 8 heures du matin, la glycémie est souvent, mais non constamment, plus élevée que la veille à 23 heures, mais elle est moins élevée que la veille à 8 heures du matin ; il s'est



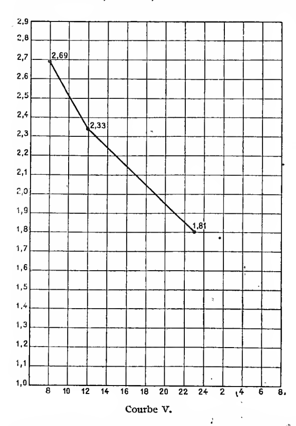
Courbe III.

donc bien produit dans ces cas une montée paradoxale, comme l'admettait Hatlehöl.

Nous donnons ci-joint les trois types de courbes les plus caractéristiques (courbes III, IV, V).

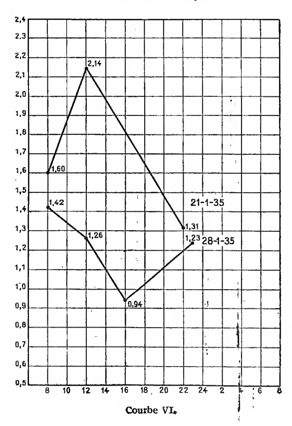


Courbe IV.



Courbe V.

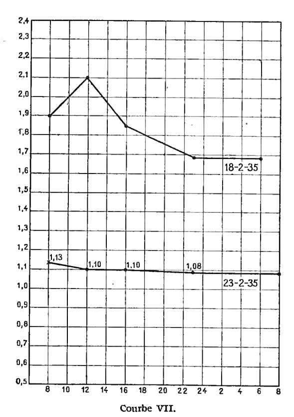
6º Il est enfin un dernier point sur lequel nous voulons insister. Chez deux sujets nous avons refait les expériences à plusieurs jours de distance.



Courbe VI.

Nous les représentons dans ces deux courbes (courbes VI et VII).

Il est remarquable de constater que ces deux courbes sont essentiellement différentes d'un jour à l'autre.



Courbe VII.

Chez l'un (VI), la courbe est descendante de 8 heures à 14 heures et remonte à 23 heures dans le premier tracé ; dans le second elle monte à midi et redescend à 22 heures.

Chez l'autre (VII), la courbe, sensiblement horizontale une première fois, présente des accidents nets la seconde, notamment une montée à midi puis une descente progressive à 16 heures et 22 heures.

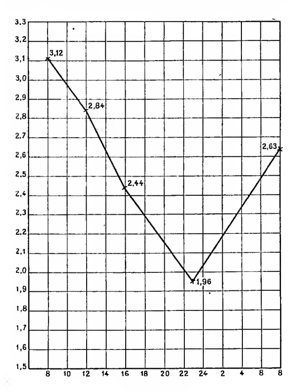
Diabètes consomptifs. — Le premier sujet, Ro..., est atteint d'un diabète consomptif grave nécessitant l'emploi journalier de 100 unités d'insuline. Il n'en reçoit pas le jour de l'examen (courbe IX).

Glycémie à	8 heures	3gr,12
—	12 —	2gr,84
—	15 h. 30	2gr,44
—	23 heures	1gr,96
—	8 —	2gr,63

La courbe est nettement descendante de 8 heures à 23 heures ; à ce moment la glycémie est

spontanément tombée à $1^{gr},96$, soit $1^{gr},16$ de chute; le lendemain matin à 8 heures la glycémie est de nouveau très élevée, $2^{gr},63$.

Le deuxième, Ger..., présente également un diabète consomptif grave avec gangrène du pied droit, il doit recevoir chaque jour 90 unités d'in-



Courbe VIII.

suline (en dehors du jour de l'examen). Il devait succomber plus tard (courbe X).

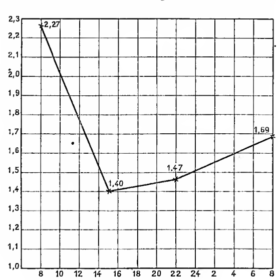
Glycémie à	8	heures	$2^{gr},27$
—	15	—	$1^{gr},40$
—	23	—	$1^{gr},47$
—	8	—	$1^{gr},69$

Comme pour le précédent, il existe une chute marquée de $2^{gr},27$ à $1^{gr},40$, soit de $0^{gr},77$ à 15 heures, persistant encore à 23 heures quoique légèrement moins intense. Le lendemain matin la glycémie est remontée à $1^{gr},69$.

Le troisième malade, Ger..., présente un diabète consomptif grave. Il doit recevoir 100 unités d'insuline par jour (il n'en reçoit pas le jour de l'expérience, courbe XI).

Glycémie à	8	heures	$2^{gr},20$
—	12	—	$2^{gr},23$
Glycémie à	16	heures	$1^{gr},23$
—	23	—	$2^{gr},10$
—	8	—	$1^{gr},81$

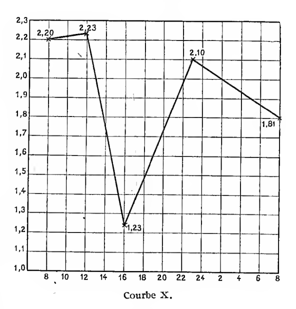
On note une chute de la glycémie de $0^{gr},97$ à 16 heures avec remontée à 23 heures; le lendemain



Courbe IX.

matin la glycémie est plus élevée qu'à 16 heures la veille, mais moins élevée qu'à 23 heures.

Chez le diabétique consomptif, les oscillations



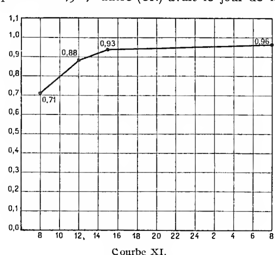
Courbe X.

de la courbe glycémique sont tout particulièrement marquées, mais ici encore elles sont tout individuelles. Ce qui paraît constant, c'est une tendance à la baisse suivie d'une remontée ; cette

baisse est le plus souvent au maximum vers 15 heures et la remontée commence de suite pour être nette à 23 heures. Mais il n'en est pas toujours ainsi : la baisse peut être au maximum à 23 heures et la remontée se produire pendant la nuit et être manifeste le lendemain matin. La montée paradoxale de la nuit n'a existé que chez deux de nos malades sur trois. Elle n'est donc pas constante dans le diabète grave.

Hypoglycémies spontanées. — Nous avons pu observer deux malades atteintes d'hypoglycémies spontanées ; l'une (Vern.) tombait certains jours à $0^{gr},50$; l'autre (Gra.) à $0^{gr},70$. Mais ces hypoglycémies, étudiées toujours le matin à jeun, étaient loin d'être constantes.

Vern. a été étudiée un jour où sa glycémie n'était que de $0^{gr},98$; l'autre (Gr.) avait le jour de la



Courbe XI.

recherche $0^{gr},71$. Toutes les deux ont présenté de 8 heures du matin à 23 heures une courbe progressivement ascendante. Chez Gr. (courbe XII) la glycémie passe de $0^{gr},71$ à $0^{gr},88$, $0^{gr},93$ et $0^{gr},96$.

Mécanisme et pathogénie.

Cette variabilité de la courbe glycémique chez les sujets sains et surtout chez les diabétiques peut-elle trouver une explication pathogénique ?

Les auteurs qui comme Hatlehöl et Vesa admettent l'existence d'un type de courbe particulier caractérisé par la baisse dans la journée et la remontée la nuit, ont proposé un certain nombre d'hypothèses.

Hatlehöl a longuement discuté l'*influence du sommeil* ; il a mis ses sujets à dormir le jour et à veiller la nuit ; les résultats obtenus ne sont pas absolument probants, cependant il conclut que la montée paradoxale nocturne de la glycémie peut être attribuée à une influence sur le métabolisme tiré de l'état de sommeil et de l'état de veille.

Vesa fait remarquer que l'influence du sommeil sur la montée nocturne est loin d'être prouvée, car elle a commencé avant que le malade s'endorme à 20 heures, 22 heures, parfois même à 16 heures, et cette montée se poursuit encore deux heures après le réveil.

Forsgren admet l'existence de variations cycliques du contenu du glycogène du foie, en grande partie indépendante de l'alimentation ; il y a accumulation de glycogène pendant la nuit, même si le malade reste à jeun. Il y aurait une périodicité de la sécrétion biliaire se faisant en sens inverse. Pfaff et Balch, Tremolières, Thiéry et Fauchet ont bien montré ce rythme particulier de la sécrétion biliaire surtout diurne et diminuant pendant la nuit. Cette modification cyclique du contenu glycogénique du foie et des muscles est admis par Gunnar Agrar, Olof Wilander et Erik Jospes (*Biochim. Journal*, 1931, 777-781) qui notent chez les rats, même durant le jeûne, une augmentation du glycogène du foie et des muscles, alors que le jour le contenu glycogénique est insignifiant. Möllestrom (*Arch. of int. Med.*, nov. 1933, vol. 52, n° 5), notant que la glycosurie du diabétique est minima autour de midi, admet qu'il existe une périodicité dans le métabolisme des hydrates de carbone et le fonctionnement rythmique du foie. E. Martin et Sciclounoff font remarquer que la période d'hypersensibilité à l'insuline, qui s'étend de 11 heures à 17 heures, correspond au maximum de la sécrétion biliaire, et par conséquent à l'appauvrissement du foie en glycogène. Vesa constate que, si on admet l'hypothèse de Forsgren, on ne comprendra pas que les variations de la glycémie ne soient pas tout particulièrement marquées chez le sujet normal et dans les cas de diabète léger ; or il se trouve que c'est souvent en cas de diabète grave que le phénomène est le plus net.

On ne s'expliquerait du reste pas pourquoi un excès de glycogène dans le foie devrait correspondre à une montée de l'hyperglycémie. Le foie peut se recharger en glycogène sans que nécessairement il élimine plus de sucre par la veine sus-hépatique. On a fait intervenir l'état du *p*H humoral. Bastien, Bouisset, Bugnard et Rouzaud (Equilibre glycémique et stockage cellulaire, *Le Sang*, 1933, n° 9) estiment qu'il existe chez l'animal une régulation de la constante glycémique indépendante du pancréas ; le stockage du glucos

se ferait non pas seulement dans le foie, mais dans le tissu cellulaire. L'hyperglycémie contemporaine de la sécrétion gastrique, l'hypoglycémie contemporaine des sécrétions intestinales, créant des vagues d'alcalinité et d'acidité, interviendraient activement dans la mobilisation du glucose.

On a pensé enfin que l'insuline endogène serait produite plus abondamment pendant la journée et suffirait pour assurer le métabolisme des glucides. Mais il s'agit là d'une simple hypothèse dont on ne découvre ni le mécanisme ni les raisons intimes.

En somme, nos recherches ont bien démontré qu'il n'existait en réalité aucun type constant de courbe glycémique pas plus chez le sujet normal que chez le diabétique. Il est donc tout à fait illusoire de chercher l'explication de ce rythme. Par contre, nous avons noté qu'un phénomène est constant, c'est la *variabilité de la courbe glycémique* qui, même en l'absence de tout repas et de tout facteur extérieur, est d'autant plus marquée que le diabète est plus grave, donc que le trouble du métabolisme est plus atteint. Il s'ensuit qu'on doit considérer que l'organisme présente constamment des variations dans l'état de son métabolisme glucidique qui doivent tenir soit à une sécrétion intermittente de l'insuline endogène elle-même, soit à une variation dans son activité relevant de facteurs encore inconnus et qui interviennent cependant dans tout diabète. S'agit-il d'une variation dans l'équilibre acido-basique, ou minéral, d'une intervention du système végétatif, ou enfin d'une sécrétion d'une ou de plusieurs hormones hypothétiques différentes de l'insuline mais nécessaires pour assurer son activité ? Nous l'ignorons.

Conclusions générales.

Le fait à notre avis le plus important qui se dégage de ces recherches est le suivant.

Pendant une période de vingt-quatre heures, le taux de la glycémie subit même chez le sujet normal des oscillations ; elles sont chez ce dernier de *peu d'amplitude*, mais elles *acquièrent chez le diabétique simple* et *surtout chez le diabétique consomptif* une *étendue beaucoup plus grande*.

On avait pensé que ces oscillations tenaient aux repas ; il est certain que l'ingestion de glucides doit provoquer des élévations de la glycémie, et il est certain qu'on peut s'expliquer ainsi certaines des oscillations. Mais les auteurs avaient été frappés de ce fait, que, surtout chez les diabétiques, les repas ne sont pas toujours suivis d'une montée de la glycémie, parfois même on constate une baisse au lieu d'une montée. On a voulu faire intervenir ici des mécanismes complexes, touchant notamment l'excitation du pancréas sous l'influence des repas ou l'état du foie.

En réalité, l'étude des sujets à jeun montre que, même sans aucun repas, la courbe glycémique journalière est *irrégulière* ; ses montées ou ses descentes sont souvent importantes, et elles semblent l'être tout particulièrement chez *les diabétiques graves*.

Faut-il avec Hatlehol décrire une montée paradoxale nocturne et une chute diurne ? c'est un type fréquent de courbe glycémique chez le diabétique, mais il nous apparaît qu'*aucun type constant ne peut être retenu* ; chaque diabétique fait sa courbe glycémique *à sa manière* et, qui plus est, il ne la fait pas *constamment suivant le même type*.

Ces variabilités dans la courbe glycémique sont très importantes à connaître, car elles expliquent bien des incidents qu'on peut rencontrer au cours du traitement insulinique.

On comprend aisément que si l'insuline est administrée au moment de la chute spontanée de la glycémie, elle ne produira rien d'utile, mais au contraire des accidents d'intolérance, parfois graves.

Nous avons vu que souvent la chute de la glycémie se produisait vers midi ou 5 heures et que la glycémie était maxima le matin et le soir ; or on sait fort bien que les accidents d'intolérance sont surtout fréquents à midi et dans la journée, et exceptionnels le matin et la nuit. Nous citerons ainsi le cas d'un malade ayant reçu de l'insuline le matin, n'en recevant pas à midi, prenant à ce moment son repas et faisant immédiatement des accidents d'intolérance.

Si on pouvait décrire un type constant de courbe glycémique, à montée le matin, baisse à midi et à 5 heures, remontée le soir, on en conclurait, comme le conseillent certains auteurs, qu'il faut donner l'insuline le matin et le soir et que l'injection de midi est inutile, voire nuisible.

Or les faits viennent *souvent donner tort à un semblable mode d'administration de l'insuline* ; les sujets font leur accident d'intolérance le matin ou dans la nuit, et les résultats obtenus concernant l'effet de la médication sur la glycosurie sont médiocres.

C'est qu'en effet on a *trop de tendance à généraliser les phénomènes observés chez certains*

sujets ; chaque diabétique à son type de réaction particulier et il est loin de répondre toujours au schéma donné plus haut ; un seul phénomène est constant, c'est la *variabilité de la courbe glycémique chez le diabétique*.

Il est non douteux qu'avant de prescrire l'insuline, il serait très important de connaître le type de la courbe glycémique de chaque malade. Malheureusement, le conseil est tout théorique, car nous avons vu que ce type de courbe non seulement varie d'un malade à un autre, mais varie chez le même malade.

Nous conclurons que durant la période de vingt-quatre heures, *le métabolisme glucidique d'un sujet est loin d'être fixe* ; il peut subir en dehors de tout facteur extérieur, *spontanément*, des variations ; celles-ci, à peine accusées chez le sujet sain, le sont beaucoup plus chez le diabétique, et en cas de diabète consomptif elles peuvent acquérir *une réelle importance*.

De tels faits doivent nous rendre prudents dans l'établissement de théories pathogéniques variées, relatives à l'action de tel ou tel médicament, de telle ou telle méthode de traitement. Elles nous font comprendre la complexité du problème thérapeutique touchant l'administration correcte de l'insuline chez les diabétiques.

RECHERCHE D'UNE TECHNIQUE POUR L'ÉTUDE DU TERRAIN (1)

TERRAIN « PUR » ET RAPPORTS DE L'INFECTION ET DU TERRAIN OCULAIRE DANS L'AVITAMINOSE A

PAR

le Pr Georges MOURIQUAND
(Lyon)

La notion de terrain, chère aux anciens auteurs, longtemps négligée du fait des grandes découvertes pastoriennes, retrouve la faveur médicale. Celle-ci s'affirme parfois si grande, que, dans certains esprits, le terrain tend à prendre le « pas » sur la « graine ».

Mais la faveur dont jouit maintenant cette notion, ne paraît pas lui avoir fait faire d'évidents progrès.

On invoque, entre autres, un terrain « tuberculisable » (et cliniquement on peut l'invoquer, car le bacille pousse bien sur certains organismes et mal ou pas sur d'autres), mais l'étude de ces « terrains » ne semble pas avoir été poussée bien avant.

La prudence fait sans doute que le clinicien se complaît encore, sur ce point, dans de vagues formules ou de brillantes images.

L'étude du « terrain » tuberculisable (ou autre) est, en effet, d'une grande complexité, quand on veut l'aborder avec une rigueur biologique.

Ce « terrain » est souvent lié aux transmissions héréditaires et congénitales. Dès la naissance agissent l'alimentation, les maladies, les immunités ou les sensibilités qu'elles créent ; les conditions d'hygiène, d'habitat, de milieu, de climat le renforcent ou l'atténuent. Une éclosion tuberculeuse, puis sa régression le transforment. Dans la « création » de ce terrain, quelle part revient au bacille, à ses toxines, aux réactions humorales qui leur répondent, aux troubles ou lésions d'organes éliminateurs, sécréteurs internes ou externes, etc. ? Autant de questions pour la plupart non résolues, qui font que cette notion de terrain tuberculisable reste à l'état « grossier », synthétique (d'ail-

(1) Voy. nos travaux antérieurs : Recherches expérimentales sur la biochimie du scorbut (avec LEULIER) (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, juin 1927). — G. MOURIQUAND, LEULIER, SIMÉON et FINCK, Contribution à l'étude du terrain en pathologie ; Recherches biochimiques sur le terrain inanitié (*Paris médical*, 5 mai 1928).

leurs cliniquement valable), sans que l'analyse biologique l'ait pénétrée. Il en est de même des autres terrains (arthritique, lymphatique, etc.).

Sous cet aspect, le problème apparaît difficilement abordable.

***

L'une des manières de l'aborder nous paraît être (entre autres) de chercher à créer un terrain, à partir d'une ration déséquilibrée connue, dans ses éléments essentiels.

En déséquilibrant cette ration (sans la rendre inadaptée au sujet ou à l'espèce), on modifie lentement l'équilibre nutritif, pour aboutir à un déséquilibre qui — avant l'éclosion des signes qui le trahissent — peut rester, un certain temps, à un stade inapparent, asymptomatique, qui, à nos yeux, réalise un terrain (d'origine alimentaire) à l'état pur.

Plus tard, les signes apparaîtront frustes, puis affirmés, marquant la gravité du déséquilibre. Le « terrain » primitif, carencé persistera, mais l'élément « séméiologique » né de lui marquera l'aggravation, surtout du fait de l'adjonction de facteurs de révélation (infections, etc.).

C'est l'étude du déséquilibre nutritif, avant l'apparition des symptômes, qui constitue à proprement parler l'étude du terrain. Avec l'apparition des symptômes, nous quittons le terrain « pur » pour entrer dans la maladie dont le terrain n'est plus qu'un des éléments, de base il est vrai.

***

Mais hâtons-nous de quitter ces idées générales pour apporter des faits. Pour que ceux-ci gardent leur précision, il importe qu'ils soient expérimentaux. Éclairés, orientés par eux, les faits cliniques suivront.

Pour écarter du problème toute complexité, nous étudierons seulement ici le terrain oculaire dans l'avitaminose A.

***

Manifestations oculaires dans l'avitaminose A. — On sait qu'il est facile, grâce à un régime approprié, de déterminer chez le rat tous les signes de xérophtalmie humaine. Nous avons décrit ces symptômes ici même (1).

La xérophtalmie commence, en général, par la diminution de la fente palpébrale (appelée à tort microphtalmie), de la blépharite, des sécrétions conjonctivales abondantes. Puis surviennent des symptômes cornéens et conjonctivaux. La cornée s'infiltre, puis à son niveau se crée un ulcère torpide (kératomalacie) qui s'infecte, entraînant la panophtalmie et la fonte purulente de l'œil. Parallèlement, la conjonctive perd son humidité, sa mollesse et son éclat, elle devient sèche et graisseuse (xérosis conjonctival).

***

Précarence A et lésions biomicroscopiques. — Nous avons montré avec Mme Chaix et J. Rollet qu'il était possible d'observer les premiers signes de la souffrance oculaire bien avant l'apparition de ces signes classiques. Ceux-ci débutent en général chez le rat carencé vers le quarante-cinquième jour ou le cinquantième jour. Grâce au biomicroscope avec éclairage à fente de Gullstrand, il est possible de diagnostiquer les premières lésions vers le trentième jour de la carence. Nous renvoyons à l'étude de ces signes biomicroscopiques antérieurement faite ici même (2).

Le biomicroscope permet le diagnostic de la lésion débutante avant même la constitution d'une lésion histologique proprement dite (les yeux prélevés à ce moment et examinés histologiquement ne montrent pas toujours de lésions nettes) (3).

Le *biomicroscope* permet donc de diagnostiquer la lésion au stade de précarence. Ce diagnostic précoce permet de la guérir en quelques jours, par l'introduction dans la ration d'une goutte d'huile de foie de morue, ou d'amunine (apportant la vitamine A, déficiente dans le régime). Mais, du fait de la possibilité de diagnostiquer la lésion oculaire par le biomicroscope, nous sommes entrés dans la phase séméiologique de l'affection.

***

Terrain oculaire pur et dystrophie inapparente ; l'ultra-violet facteur de révélation. — Nous nous sommes récemment demandé avec J. Rollet et M. Courbières (*Académie des*

(1) Nous renvoyons, pour l'étude de l'avitaminose A, aux articles ou mémoires de Mme RANDOIN et SIMONNET, à la thèse de notre collaboratrice Mme CHAIX (Lyon, 1931), aux recherches de DEBRÉ et BUSSON, et à nos recherches personnelles antérieures : MOURIQUAND, J. ROLLET et Mme CHAIX (*Paris médical*, 3 mai 1930), etc.

(2) G. MOURIQUAND, J. ROLLET et Mme CHAIX, *Paris médical*, ibid., et *Bulletin d'histologie appliquée*, t. VIII, no 3, mars 1931, p. 72-83.

(3) G. MOURIQUAND, J. ROLLET et Mme CHAIX, Valeur comparée des techniques biomicroscopiques et histologiques dans le diagnostic des lésions de précarence A (*C. R. Société de biologie*, 14 février 1931, t. CVI, p. 435).

sciences, 25 février 1935) si, avant même que s'installent ces signes biomocroscopiques, le « terrain oculaire » n'était pas déséquilibré par l'avitaminose, déséquilibre pouvant se manifester par des réactions de défense affaiblie vis-à-vis de certains agents pathogènes.

Les scarifications de la cornée ne nous ayant pas paru convenir (car elles sont causes d'infection), nous avons comparé les réactions de défense cornéenne vis-à-vis de mêmes doses d'ultra-violet chez les animaux de même âge (et de même portée) soumis ou non à la carence en vitamine A.

La légère irritation oculaire provoquée par l'ultra-violet (1) chez le rat à régime équilibré (dont l'évolution est suivie au biomocroscope) guérit spontanément en trois ou quatre jours. (Au deuxième jour : trouble grisâtre des plans superficiels, buée épithéliale, exulcération localisée à la partie supérieure de la cornée avec œdème des plans profonds.)

Chez l'animal carencé, les résultats sont différents suivant le moment de l'irradiation oculaire.

Au quatorzième jour de la mise au régime carencé, la cicatrisation se fait rapidement comme chez l'animal normal. Il en est de même au dixneuvième jour.

Par contre, dès le vingt-quatrième jour (six à dix jours avant l'installation de lésions oculaires biomicroscopiques), l'évolution de la lésion superficielle par l'ultra-violet est différente. Au deuxième jour, elle est beaucoup plus marquée que chez l'animal non carencé (cornée complètement opaque ; large ulcère tendant à la perforation ; exsudats dans la chambre antérieure). Puis ces lésions s'améliorent plus ou moins, mais elles ne guérissent jamais et des lésions de xérose typique, plus accentuées que normalement et d'apparition plus précoce, ne tardent pas à se superposer à ces lésions de brûlure.

Par ailleurs, dans la plupart des cas, l'œil non irradié présente, quelques jours après l'irradiation de l'autre œil, des lésions biomicroscopiques, encore absentes à ce moment chez les carencés non irradiés.

En somme, avant même l'apparition des signes biomicroscopiques spontanés, observés vers le trente-deuxième jour de l'avitaminose A, existe une période de dystrophie inapparente de l'œil que révèle nettement l'ultra-violet à partir du vingt-quatrième jour environ.

L'ultra-violet précipite non seulement l'apparition des troubles de l'œil irradié, mais (probablement par sympathie) déclenche l'apparition prématurée de lésions biomicroscopiques sur l'œil protégé (2).

***

On voit dans ces expériences qu'avant l'apparition de toute lésion, même biomicroscopique, la carence en vitamine A a créé un « terrain » oculaire, dont l'existence ne se manifeste par aucun signe spontané.

L'ultra-violet, en provoquant vers le vingt-quatrième jour une légère ulcération superficielle, qui progresse sans tendance à la cicatrisation, montre qu'à ce moment de la carence les forces de réaction cicatricielle du « terrain oculaire » sont gravement atteintes (alors que les jours précédents, elles restaient conservées, comme chez les témoins, le déséquilibre du terrain n'étant pas acquis).

Nous sommes ici en présence d'un terrain carencé à l'état pur, correspondant à la phase de dystrophie inapparente, qu'un agent de révélation (ultra-violet en l'espèce) peut mettre en évidence.

La notion de dystrophie inapparente introduite par l'un de nous (3) semble donc bien ici rejoindre la notion « terrain ».

Soulignons aussi que la légère brûlure d'un œil par l'ultra-violet provoque sur l'œil protégé (vraisemblablement par un phénomène de sympathie) une apparition plus précoce des signes biomicroscopiques que chez les animaux témoins. Ce fait démontre bien aussi l'existence d'une dystrophie « inapparente » sur l'œil non irradié, qui se traduit par le fléchissement de ses défenses.

Ces faits expérimentaux posent des *problèmes cliniques*.

Tout d'abord ils incitent à rechercher, au cours des dystrophies alimentaires ou autres, les signes oculaires *à minima* qui précèdent les signes cliniques proprement dits. Ici le biomicroscope, en permettant un diagnostic *préclinique*, permet une *préthérapeutique* à tout coup efficace, alors que la thérapeutique dirigée contre le trouble affirmé peut, dans certains cas, se montrer inopérante.

Ils permettent peut-être d'expliquer dans une

(1) Chez tous nos animaux on a pratiqué l'irradiation avec une lampe à vapeur de mercure Gallois, type K, placée à 60 centimètres de l'œil de l'animal. La durée de l'irradiation est de six minutes.

(2) G. Mouriquand, J. Rollet et M. Courbières, Ophtalmie sympathique par l'ultra-violet au cours de l'avitaminose A (*Société de biologie de Lyon*, 18 mars 1935, t. CXVIII, année 1935, p. 1455).

(3) G. Mouriquand, Dystrophies inapparentes (*Académie de médecine*, 14 octobre 1930), Les facteurs de révélation dans les dystrophies inapparentes (*Presse médicale*, 7 mars 1934).

certaine mesure la facilité avec laquelle apparaissent sur certains yeux, des troubles inflammatoires ou autres, parfois interminables ou récidivants, et dont certains ne cèdent qu'aux modifications du « terrain », lorsqu'on introduit dans leur thérapeutique, par exemple, l'huile de foie de morue, avec ses vitamines et autres substances eutrophiques.

***

Rapports de l'infection et du « terrain oculaire ». — Mais précisément l'infection oculaire qui se développe au cours de l'avitaminose A pose avec une précision particulière les rapports de l'infection et du terrain.

Mouriquand et Nicolau (*Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 17 janvier 1928) ont étudié la multiplication microbienne sur la conjonctive et la cornée, au cours de l'évolution de l'avitaminose A.

Le nombre des germes, insignifiant avant l'apparition des signes oculaires, augmente ensuite rapidement, atteignant un nombre maximum lors de l'installation de la panophtalmie.

Cette constatation amène à poser la question suivante :

Est-ce l'élément « microbien » ou l'élément « terrain » qui joue le rôle essentiel dans le déterminisme de la xérophtalmie ? Ou encore quelle est la part de la graine, quelle part a le terrain, dans ce déterminisme ?

Dans le cas particulier nous nous sommes abstenus de toute antisepsie oculaire ou générale, de toute thérapeutique antimicrobienne. Nous avons seulement ajouté à la ration de carence quelques gouttes d'huile de foie de morue (apportant la vitamine A). Rapidement les signes oculaires ont rétrocédé en même temps que les numérations des microbes montraient leur diminution rapide. Avec la cicatrisation des lésions xérophtalmiques une quasi-asepsie de l'œil était obtenue.

Seule l'amélioration des défenses du terrain par l'introduction dans le régime de la vitamine A a donc eu raison de l'infection microbienne. Le développement de celle-ci a été uniquement déterminé par la carence du terrain, sa régression par l'équilibre que la vitamine spécifique lui a rendu.

Seule la carence en vitamine A a été responsable de l'activité et du développement microbien, seul son apport a fait perdre aux germes leur pouvoir « multiplicateur » et leur virulence en agissant non sur eux mais sur le « terrain » oculaire.

Cette virulence, très réelle, si on en juge par le progrès rapide de la xérophtalmie, n'appartient donc pas ici en propre à la «graine», mais n'existe qu'en fonction de la dystrophie du « terrain ».

Ces faits valent strictement pour l'avitaminose A et le milieu oculaire.

L'étude des autres maladies par carence montre que, pour d'autres tissus, il existe des faits comparables, sur lesquels nous reviendrons un jour.

Il n'est pas dans notre intention de nier l'action pathogène et la virulence propres de la plupart des éléments microbiens. Mais les faits relatés ici montrent que dans certaines circonstances (sans doute nombreuses et variées) le terrain est tout. Le germe apparaît dans ces cas comme un saprophyte indifférent, qui ne devient «pathogène» qu'à l'occasion des fléchissements des défenses du terrain, liés, ici, à son déséquilibre relevant de celui de la ration.

Car nous avons ailleurs montré qu'à côté des carences alimentaires existent des carences de digestion ou de nutrition (G. Mouriquand : Carences alimentaires, carences digestives et carences nutritives, *Presse médicale*, 7 nov. 1925).

En somme : En nous en tenant volontairement à deux exemples (mais il en est d'autres), nous constatons :

1° Qu'il est possible (à partir d'une carence alimentaire : en l'espèce, avitaminose A) de créer un terrain oculaire déséquilibré, à l'état pur, dont l'existence précède toutes manifestations séméiologiques, même biomicroscopiques ;

2° Que l'étude de cette carence permet d'établir que, dans certaines circonstances, la multiplication et la virulence microbiennes sont en fonction du fléchissement des défenses du terrain, et ici plus exactement en fonction du déséquilibre nutritif de la conjonctive et de la cornée, liés à la carence alimentaire, et disparaissent avec le retour à l'équilibre nutritif de ces tissus ;

3° L'effort clinique et expérimental doit porter (par l'intermédiaire de la carence alimentaire ou autrement) sur la réalisation de « terrains purs » de « dystrophies inapparentes » au niveau de divers organes ou tissus. Cette étude du seul terrain sera complétée par celle de son rôle (primordial ou accessoire) dans la multiplication et la virulence des germes pathogènes.

L'HYPERPARATHYROIDIE (1)

PAR

Paul SAINTON

L'hyperparathyroïdie est un des syndromes les plus récemment décrits parmi les syndromes endocriniens; on croyait jusqu'à ces dernières années qu'elle se manifestait presque exclusivement par des troubles osseux. Les notions nouvellement acquises ont montré qu'elle pouvait être l'origine de troubles multiples, atteignant principalement l'appareil urinaire et le trouble digestif.

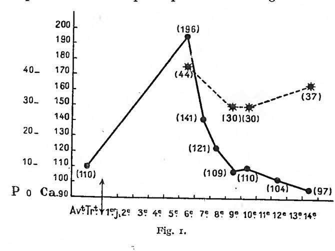


Fig. 1.

L'hyperparathyroïdie peut être aiguë ou chronique.

I. **L'hyperparathyroïdie aiguë.** — Elle est tout à fait exceptionnelle. Lowenburg, Harry et Gnisbourg en ont publié un cas humain qui réalise une véritable expérience. Il s'agit d'un enfant de cinq ans qui fut atteint de purpura hémorragique ; les accidents nécessitèrent une transfusion de sang immédiate ; le traitement consista ensuite en injections de gluconate de calcium et d'extrait parathyroïdien ; vingt unités de celuici furent prescrites ; mais, par suite d'une erreur, ce furent pendant six jours 100 unités qui furent injectées. Dès le deuxième jour, survinrent des vomissements, auxquels se surajouta le troisième jour de l'obnubilation intellectuelle ; le quatrième et le cinquième jour, vomissements et troubles psychiques s'accentuèrent ; il survint un état léthargique, avec apathie, lenteur des réponses aux interrogations les plus simples, absence de réaction aux excitations périphériques ; les réflexes rotuliens étaient abolis. La température était élevée et irrégulière ; le temps de saignement, qui était au début de deux heures, s'abaissa à cinq minutes. Devant un pareil tableau clinique, l'idée qui vint à l'esprit des observateurs fut que l'enfant avait une hémorragie méningée ; heureusement le dosage du calcium mit sur la voie dès l'origine des accidents, car son taux était passé de 102 milligrammes pour 1 000 à 196 milligrammes. L'extrait parathyroïdien fut supprimé ; on fit de la veinoclyse avec du chlorure de sodium pour diluer le sang, visqueux comme chez les animaux hyperparathyroïdés ; des dosages du phosphore et du calcium furent effectués en série. Aucune altération osseuse ne put être décelée radiologiquement au septième jour. La courbe ci-jointe permet de se rendre compte des modifications du calcium (fig. 1) provoquées par cet hyperparathyroïdisme expérimental involontaire. Il est intéressant de la comparer avec la courbe ci-dessous (fig. 2) qui a été obtenue expérimentalement par ablation de deux parathyroïdes chez le chien par R. Grégoire, Lyonnet et Delavenne. Elle permet de suivre la chute de la calcémie à la suite de cette intervention et son retour progressif à la normale quatre mois après. Il ne saurait donc y avoir aucun doute sur l'action des parathyroïdes sur la teneur en calcium du sang.

II. **L'hyperparathyroïdie chronique.** — L'hyperparathyroïdie chronique peut donner lieu à deux ordres de manifestations :

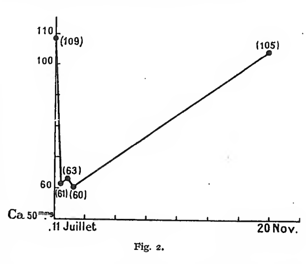


Fig. 2.

A. Des syndromes osseux, formes habituelles et bien connues de la maladie ;

B. Des syndromes extra-osseux, formes qui sont en voie d'étude.

A. ***Les syndromes osseux.*** — Les syndromes osseux sont constitués par l'*ostéite fibro-kystique*

(1) Conférence du dimanche 27 janvier 1935, faite à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (Professeur Carnot).

de Recklinghausen, l'*ostéose parathyroïdienne*, dénomination préférée par Lièvre.

Je puis vous en donner une description d'après un cas typique observé avec le Dr Mamou. Il s'agit d'un jeune homme de vingt-deux ans, Tunisien, sans aucun antécédent particulier, sans aucune affection de la première enfance. Il marcha à l'âge normal ; son évolution dentaire ne présenta aucune anomalie. A l'âge de onze ans, il eut une fracture spontanée du fémur droit, la consolidation en fut assez lente ; quelque temps après, survint une nouvelle fracture du même fémur ; le chirurgien qui examina le malade se borna à une intervention purement locale et ne songea pas à la possibilité d'une cause générale ; il fit une greffe osseuse : cependant on aurait, dès cette époque, constaté une décalcification très prononcée.

Deux ans après, se produisit une nouvelle fracture du fémur du côté opposé qui fut traitée par la greffe osseuse. Pendant toute cette période, le malade se plaignait de douleurs siégeant dans les genoux et d'asthénie.

A l'examen, le malade est de petite taille ($1^{m},55$), son crâne est développé avec des bosses fronto-pariétales saillantes, il a des déformations des cuisses et des jambes donnant lieu à une parenthèse fémorale et tibiale. Il n'y a pas de déformation du membre supérieur et du tronc. Le sujet est porteur d'un immense nævus pigmentaire allant de la région cervicale postérieure jusqu'à la racine de la cuisse. Il n'y a aucun trouble du système dentaire et du système pileux. La langue a l'aspect scrotal.

La morphologie générale est un peu eunuchoïde, la voix est grêle. Les organes génitaux sont normaux, les fonctions sexuelles s'accomplissent régulièrement ; le malade a d'ailleurs contracté une gonorrhée. L'examen des viscères et du système nerveux est négatif.

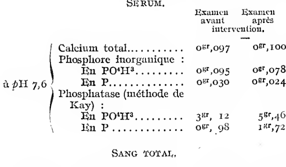
Un premier examen radiographique pratiqué à Tunis avait montré un fémur gauche avec décalcification régulière, l'os est soufflé dans sa partie supérieure, les trabécules osseuses sont interrompues par des alvéoles réguliers et kystiques ; des images analogues se montrent au niveau du trochanter droit ; aucune lésion n'est décelable sur les autres os longs. La voûte cranienne est le siège de condensation avec l'aspect en fumée caractéristique. Cet examen fut complété par une nouvelle série de radiographies pratiquées par le Dr Nyer. Il ne laissa pas d'exprimer un certain étonnement de son résultat. En effet, écrit-il, il existe : 1° un épaississement avec condensation osseuse au niveau des parois craniennes ; 2° une incurvation de la diaphyse fémorale avec épaississement de la corticale des os longs. De tels aspects sont du type pagétique. Mais à côté d'eux, il y a dans les régions examinées des aspects d'ostéite fibro-kystique caractérisés par une image vacuolaire par condensation irrégulière de la surface osseuse ; enfin, aux hanches, les deux variétés d'aspect voisinent côte à côte. Il y a donc un mélange des attributs radiologiques assignés à la maladie de Recklinghausen et à la maladie de Paget, dont je tenterai plus loin l'explication.

La réaction de Wassermann dans le sang fut négative. Des examens portant sur la teneur en calcium et en phosphore furent pratiqués à plusieurs reprises. Le premier examen révéla une calcémie de $0^{gr},110$ par litre, une calciurie de $0^{gr},126$ en vingt-quatre heures. L'examen du phosphore sur sang total (méthode de Javillier et Fabrikant) aurait donné un abaissement du phosphore.

Un second examen pratiqué par Guillaumin donna les résultats suivants : calcémie, $0^{gr},097$ p. 1 000 ; teneur en phosphore inorganique à *p*H 7,6, exprimé en $PO^4H^3 = 0,095$, en $P = 0,030$. Le dosage de la phosphatase par la méthode de Kay en PO^4H^3 donne le chiffre de 3,12 au lieu de 0,3 à 0,6 ; la teneur du sang en phosphatase est donc considérablement augmentée.

Étant donné l'âge du malade, la répétition des accidents, une exploration des parathyroïdes fut conseillée et pratiquée par le Dr Leibovici ; une parathyroïde droite, grosse comme une lentille, fut enlevée ; l'examen histologique, fait par le Dr Busser, montra une formation parathyroïdienne, composée de cellules épithéliales à disposition endocrinienne avec un peu de collagène et très peu de vaisseaux, de cellules du type fondamental à noyaux basophiles et protoplasma peu coloré. Il existait quelques rares dépôts de colloïde éosinophile, d'assez nombreuses cellules de mitose, sans monstruosités cellulaires, ni différenciation. Il s'agissait donc d'une *hyperplasie adénomateuse du type fondamental*, suivant la nomenclature d'Oberling.

Un examen du sang fut pratiqué par Guillaumin, douze jours après l'intervention. Il donna les résultats suivants qu'il est intéressant de comparer avec ceux notés avec l'acte opératoire :



Sérum.

		Examen avant intervention.	Examen après intervention.
à pH 7,6	Calcium total..........	$0^{gr},097$	$0^{gr},100$
	Phosphore inorganique :		
	En PO^4H^3.........	$0^{gr},095$	$0^{gr},078$
	En P.............	$0^{gr},030$	$0^{gr},024$
	Phosphatase (méthode de Kay) :		
	En PO^4H^3.........	$3^{gr},12$	$5^{gr},46$
	En P.............	$0^{gr},98$	$1^{gr},72$

Sang total.

Phosphatase.	En PO^4H^3	$0^{gr},215$	$0^{gr},322$
	En P............	$0^{gr},068$	$0^{gr},101$

Il y aurait donc eu : augmentation de la phosphatase, diminution du phosphore dans le sérum, augmentation dans le sang. Ces résultats paradoxaux ne doivent cependant pas étonner, car il y a lieu de tenir compte d'un hyperfonctionnement parathyroïdien possible qui serait la réaction compensatrice des glandes parathyroïdes restées en place.

A côté de ce premier cas, il est intéressant d'en juxtaposer un second ; c'est celui d'une femme de cinquante ans qui, en 1923, c'est-à-dire il y a onze ans, se plaignit de douleurs dans la tête ; son médecin fit pratiquer un examen radiographique du crâne ; après quelques hésitations, le diagnostic porté fut celui de maladie de Paget. Plus tard, le syndrome se précise, la malade suit avec anxiété l'évolution de ses accidents qui se manifeste par des douleurs spontanées, paroxystiques dans certains os ou dans certains segments d'os, comme actuellement où elles sont fixées dans le tiers supérieur de la partie interne du tibia, par des douleurs à la pression dans la zone atteinte, par du gonflement diffus perceptible à la palpation sur une étendue de 8 ou 9 centimètres, enfin par une élévation thermique locale facile à constater à la main et au thermomètre. La malade, comme le sujet précédent, a eu des fractures spontanées du fémur ; l'examen radiographique montre des formations d'aspect géodique, mais les fractures se sont produites en dehors des zones où existent ces cavités. Tous les traitements employés ont été inefficaces ; thérapeutique antisyphilitique malgré un Wassermann négatif, traitement calcique, traitement parathyroïdien n'ont pas amené de régression. Les examens humoraux, pratiqués par Guillaumin à deux reprises, ont donné les résultats suivants :

Dans le sérum :

	1er examen	2e examen.
Teneur en calcium................	$0^{gr},111$	$0^{gr},113$
— en pH inorganique.........	$0^{gr},105$	$0^{gr},91$
— en phosphatase en PO^4H^3...	$6^{gr},17$	$6^{gr},18$
— en phosphore total........		$0^{gr},145$

Tous les médecins qui ont examiné cette malade sont d'accord pour faire le diagnostic de maladie de Paget.

Pourquoi, dans la première observation que j'ai rapportée, y a-t-il hésitation sur le diagnostic ? C'est qu'il y a discussion d'une part sur l'identité ou la non-identité de la maladie de Paget et de la maladie de Recklinghausen et, d'autre part, sur le rôle que joue dans ces maladies l'hyperparathyroïdie.

Il n'est pas inutile de reprendre la question pour essayer de la trancher.

Le syndrome, sur lequel l'accord est à peu près unanime, est l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen ou ostéose parathyroïdienne de Lièvre. Le tableau schématique suivant peut en être tracé : il survient dans l'enfance ou dans l'âge moyen, il débute par des douleurs plus ou moins insidieuses dans les reins et dans la colonne lombaire, parfois à caractère térébrant, par de la fatigue, de l'asthénie, de l'anémie avec chute de poids. Puis surviennent des déformations des os qui s'incurvent ou sont le siège de formations tumorales, des fractures s'accompagnant d'impotence fonctionnelle plus ou moins grande, d'augmentation de volume des os du crâne, parfois d'ostéite kystique du maxillaire supérieur. L'examen radiologique montre de la décalcification plus ou moins étendue et prononcée, de l'ostéoporose diffuse avec élargissement des espaces médullaires aux dépens de la substance corticale de l'os, des géodes et des lacunes, un aspect vermoulu et ouaté des os du crâne.

L'évolution de la maladie, plus ou moins lente, peut être modifiée par des complications viscérales, par de la calcémie avec lithiase et insuffisance rénale, par des troubles gastriques : anorexie, constipation, vomissements, plus rarement par des manifestations sur l'appareil circulatoire.

Il existe parfois un *syndrome neuro-musculaire* consistant en diminution de l'excitabilité électrique et de la chronaxie, comme je l'ai signalé avec Bourguignon.

Le *syndrome humoral* mérite d'arrêter l'attention. Il consiste en une *augmentation du taux de la calcémie*, mais cette élévation n'est pas très considérable. Les chiffres trouvés ont été de $0^{gr},115$ p. 1 000 dans 73 cas sur 78, ils étaient de $0^{gr},112$ p. 1 000 dans une autre série de 59 cas. Exceptionnels sont les chiffres de Lièvre ($0^{gr},200$), de Snapper ($0^{gr},235$). Cette élévation de la calcémie est la règle pour les auteurs américains, sauf dans les cas où la maladie s'accompagne de lésions ou même de simples troubles fonctionnels rénaux.

La *calciurie* est supérieure à la normale de 0gr,120 à 0gr,125 ; elle peut aller jusqu'à 0gr,300, à 1gr,300. Elle peut donner lieu, non seulement à la précipitation de sels calciques dans le bassinet, mais encore dans les canaux collecteurs du rein (33 cas sur 83 cas).

Le *phosphore* minéral du sang est diminué, comme le montrent les études de Fabrikant, il varie de 0gr,010 à 0gr,032 p. 1 000 ; il n'en est pas toujours de même pour le phosphore lipidique.

Un élément nouveau de diagnostic jusqu'ici peu étudié en France est la teneur du sang en *phosphatase*. Il me paraît indispensable de rappeler à ce sujet quelques notions empruntées au travail de Labbé et Fabrikant. Il n'y a pas une phosphatase, il y a des phosphatases. Ce sont des diastases qui détruisent des composés phosphorés organiques : ce sont des éthérases qui les hydrolysent. Il en existe plusieurs variétés dont les principales sont : 1° la glycérophosphatase, qui transforme l'acide glycéro-phosphorique en glycérine et en acide phosphorique ; 2° la nucléotidase ; 3° l'hexose-mono-phosphatase. Elles se trouvent dans la plupart des tissus suivant leur nature, dans les cartilages, les os, le foie, la rate, le rein, le sang.

Elles se dosent par deux méthodes : la méthode de Kay et la méthode de Bodansky (1), plus pratique. « Les multiples formes d'activité se rapportant au tissu ou à l'organe dont elles proviennent, ont été reconnues et on a pu relever l'activité de la phosphatase osseuse, en particulier, comme participant activement et d'une façon prépondérante au mécanisme de l'ossification normale. » Elle n'existerait guère que dans les os en période d'accroissement.

Les recherches faites aux Etats-Unis, surtout celles de Kay, d'Albright, de Gutmann, etc., ont montré que la phosphatase dans le sang est de 4, 5, 6 fois et même plus supérieure à la normale dans l'ostéite fibro-kystique. Elle est également augmentée dans la maladie de Paget, dans certaines métastases osseuses et dans le rachitisme.

Gutmann a rencontré l'hyperphosphatasémie dans 50 cas : avec lui, beaucoup pensent qu'*il n'y a pas de syndrome de Recklinghausen sans hyperphosphatasémie* : le ferment phosphatasique proviendrait de l'activité osseuse qui le déverse dans le sang. Cependant tous ne sont pas d'accord pour affirmer qu'il en soit ainsi dans la maladie de Paget.

Ces considérations me ramènent à l'examen du problème non encore résolu de l'identité de la maladie de Paget et de la maladie de Recklinghausen, et par suite de leur étiologie commune hyperparathyroïdienne.

Snapper, Marcel Labbé sont dualistes. Les arguments en faveur de la non-identité sont bien fragiles : la constatation de l'incertitude radiologique que j'ai relevée dans la première observation rapportée ici est loin d'être unique. Albright décrit une forme pagétique de la maladie de Recklinghausen ; Sicard et Chauveau parlent de maladie de Recklinghausen avec déformations pagétoïdes. On a bien essayé de différencier les deux maladies par leur date d'apparition, la maladie de Paget ne survenant que vers la fin de l'âge adulte, par la présence de kystes, suivant les schémas de Lasserre, mais elle peut se rencontrer dans les deux cas, par la différence d'aspect des os du crâne, par l'hyperthermie locale au niveau des os pagétiques, enfin par la différence des tests humoraux. La calcémie serait toujours augmentée dans l'ostéite fibro-kystique, elle serait irrégulière dans la maladie de Paget ; on a cependant cité des cas où elle était de 0gr,102 à 0gr138 ; la phosphatémie serait toujours élevée dans la première, tandis qu'elle serait diminuée dans la seconde. La phosphatase peut être supérieure à la normale dans les deux syndromes.

L'examen des faits explique l'embarras exprimé par les cliniciens qui se demandent dans quelle catégorie loger ces hybrides qui sont pagétiques par leur crâne, recklinghausiens par certains de leurs os. Or, voilà que les travaux américains mentionnent que l'hypercalcémie manque dans la maladie de Recklinghausen, lorsqu'il existe un fonctionnement rénal défectueux ; j'ai déjà insisté sur l'importance que l'âge des malades pouvait avoir, en raison des phases d'ostéogenèse différentes dans lesquelles ils se trouvaient ; l'argument du trouble rénal s'ajoute au précédent. Enfin, il paraît impossible de tracer un fossé infranchissable entre les deux maladies, quand on évoque l'observation de Kienbock qui cite le cas d'un malade atteint de maladie de Paget sans kyste, avec fragilité osseuse, chez lequel on trouve une tumeur parathyroïdienne et dont la sœur était atteinte d'ostéite fibro-kystique. Le dualisme est donc loin d'être certain.

B. *Les syndromes extra-osseux.* — Jusqu'ici seules les données les plus classiques concernant l'hyperparathyroïdie ont été exposées. Il nous

(1) Depuis que cette conférence a été faite, ont paru la thèse très documentée de Jean PAUTRAT, Etude de la phosphatase plasmatique, 1935, et le travail de GUILLAUMIN, Sur les renseignements fournis par l'examen du sang dans les troubles de l'ossification (*Annales de thérapie biologique*), 15 mai 1935, auxquels nous renvoyons pour les détails techniques. Il faut également citer la thèse de CAYLA, Montpellier, 1934.

faut entrer dans les domaines nouveaux de la pathologie parathyroïdienne.

Le syndrome humoral et musculaire qui a été décrit est la signature de l'hyperparathyroïdie ; le syndrome osseux qui a été décrit n'en est qu'une des modalités.

En effet, sur 17 cas dans lesquels Albright, Aub, Bauer (de Boston) ont enlevé une tumeur parathyroïdienne, il y en avait seulement 8 où il existait des lésions osseuses ainsi réparties ; 5 où le tableau clinique était celui de la maladie de Recklinghausen, 2 où il existait de l'ostéoporose sans autre caractéristique, 1 où il y avait un syndrome pagétique. Les 9 autres cas comprenaient 8 cas de lésions rénales avec lésions minimes du squelette, un cas où la lithiase rénale s'associait au mal de Bright.

a. *L'hyperparathyroïdie à symptomatologie rénale.* — Il existe donc des formes rénales primitives de l'hyperparathyroïdie dans lesquelles le syndrome osseux passe au dernier plan. Le syndrome rénal consiste : *a*) en une polyurie et une polydypsie parfois tellement intenses qu'elles font songer à un diabète insipide ; *b*) en coliques néphrétiques qui en sont la seule extériorisation. Dans 5 des cas cités par les auteurs précédents, il n'existait aucune lésion osseuse à la radiographie, mais les signes d'une lithiase rénale, dans un cas ceux d'un mal de Bright (Guttmann) ; dans un autre cas, il y avait un rein polykystique. L'existence des tumeurs parathyroïdiennes qui étaient l'origine des symptômes rénaux ne fut reconnue radiologiquement que dans 2 cas ; la nature des autres ne fut décelée que par l'examen histologique de la tumeur enlevée. Albright et Aub, se basant sur de tels faits, ont généralisé leur interprétation : ils n'hésitent pas à dire que *les cas dans lesquels il y a calcul sans atteinte osseuse constituent, quand on saura les reconnaître, le type habituel de l'hyperparathyroïdie.*

La précipitation calcique peut se faire dans les tubes urinifères et être à la base de l'insuffisance rénale. La radiographie ci-jointe, due au Dr Dioclès, montre l'aspect de ces calcifications, dont la localisation était très difficile sur le malade ; l'autopsie nous permit de constater qu'elles étaient dans les canalicules urinifères ; certaines d'entre elles avaient un aspect d'os véritable. Mandl et Nedelbor les ont reproduites expérimentalement chez l'animal en provoquant de la stase urinaire et en injectant de l'hormone parathyroïdienne.

b. *L'hyperparathyroïdie à forme digestive.* — Les troubles digestifs, anorexie, vomissements, crises gastriques et intestinales, ont été signalés dans un certain nombre de cas d'ostéose parathyroïdienne. Mais il y a des cas où la symptomatologie est exclusivement digestive. En voici quelques-uns qui montreront l'intérêt qu'il y a à les connaître. Dans celui qui est dû à Pemberton Gerdie, il s'agit d'une jeune fille de quatorze ans, atteinte de vomissements paroxystiques durant quatre ou cinq jours, de perte de poids, d'un état anémique, sans autre symptôme osseux qu'une décalcification diffuse. Bergstraud a observé une malade traitée pour névrose, constipation, anorexie, douleurs abdominales, achylie gastrique, sans autre signe. Parfois, la symptomatologie fait songer à un cancer de l'estomac, comme dans le cas d'Herzenberg où on trouva à l'autopsie des tumeurs parathyroïdiennes ; il en fut de même chez un malade de Venables où l'on crut d'abord à l'existence d'un épithélioma gastrique avec métastases osseuses et qui guérit à la suite d'interventions sur les parathyroïdes. Dans le cas de Barr et Bulger, un syndrome ulcéreux avec gastrorragie précéda les troubles osseux. L'observation très complète de Morelle (de Louvain) nous montre une femme de cinquante et un ans, chez laquelle on crut, pendant quelques jours, à une occlusion intestinale : il y avait des douleurs épigastriques et abdominales, des nausées, des vomissements accompagnés de constipation opiniâtre, les selles n'ayant lieu que tous les huit ou dix jours. L'asthénie était profonde ; le squelette était le siège d'une décalcification diffuse. L'hypercalcémie variait entre $0^{gr},197$ et $0^{gr},173$ p. 1 000 ; elle s'accompagnait d'hypophosphorémie, $0^{gr},175$ à $0^{gr}140$ p. 1 000 (par la méthode de Fiske et Subbaroew) au lieu de $0^{gr},270$ à $0^{gr},400$ p. 1 000. L'exploration, d'abord infructueuse, permit de découvrir un adénome éosinophile de la parathyroïde droite. L'extirpation fut suivie de tétanie, mais elle amena la guérison des accidents.

L'énumération de tels faits prouve l'importance des troubles hyperparathyroïdiens dans la pathologie digestive, puisqu'on les a vus provoquer des manifestations qui furent prises pour celles d'un cancer, d'un ulcère gastrique, d'une occlusion intestinale ou d'une colique hépatique. Il y a là l'amorce d'un nouveau chapitre inexploré de cette pathologie ; il peut donc être intéressant, dans certains cas où le diagnostic est hésitant, à rechercher le bilan calcique et phosphoré, la phosphatase, l'hyperexcitabilité neuro-musculaire, la décalcification du squelette ; les résultats des examens peuvent mettre sur la trace d'un syndrome hyperparathyroïdien aussi inattendu qu'insoupçonné.

III. Évolution de l'hyperparathyroïdie. —

L'évolution spontanée de l'hyperparathyroïdie peut être aiguë ou chronique. Quelle est l'action de l'ablation d'une ou de plusieurs parathyroïdes sur la marche de celle-ci ? Dans le cas princeps de Mandl (1926), l'ablation de deux adénomes améliora considérablement le malade ; mais il y eut en 1934 une rechute constatée par Bauer. Le malade, après avoir eu des coliques néphrétiques, fut reconnu porteur d'un calcul du rein droit. Sa calcémie était alors de $0^{gr},125$, sa phosphorémie de $0^{gr},025$. Il y avait en outre une calciurie mar-



Fig. 3.

quée et de la diminution de l'excitabilité neuromusculaire au courant électrique. Mandl réopéra le malade : il trouva à la surface du corps thyroïde une parathyroïde normale et dans l'intérieur de celui-ci une seconde glande également normale ; il est persuadé qu'on n'a pas trouvé l'adénome.

Dans le cas de W..., dont j'ai publié l'observation avec Lichtenberg et Millot et qui était atteint d'ostéite fibro-kystique avec déformation pagétoïde du crâne, l'ablation de deux glandes, l'une atteinte d'adénome circonscrit à cellules éosinophiles, l'autre d'hyperplasie diffuse, n'amena pas de modifications très notables de la calcémie qui resta toujours entre $0^{gr},137$ et $0^{gr},154$, tandis que la chronaxie de certains muscles augmenta. Une seconde intervention, pratiquée trois ans après par M. le professeur Cunéo, ne permit pas de trouver de parathyroïdes supérieures, mais révéla la présence d'une masse juxta-thyroïdienne qui n'était autre qu'un adénome en voie de transformation maligne, formé de cellules éosinophiles, de cellules chromophobes et de cellules hyperchromatophiles atypiques en certains points, avec nombreuses figures de mitose et désorganisation architecturale de la glande. Le malade succomba et l'autopsie permit de découvrir dans la région thymique des formations parathyroïdiennes. La surrénale corticale était atrophiée, l'hypophyse noyée dans la densification osseuse avait disparu.

Berstrand a relaté un cas d'adénome hétérotopique de la parathyroïde avec métastases adénomateuses thyroïdiennes et surrénales.

IV. **Traitement de l'hyperparathyroïdie.** — Lorsqu'il existe des adénomes, il faut les enlever ; mais on ne saurait méconnaître les difficultés de la chirurgie parathyroïdienne. Elles tiennent : 1° à la petitesse des glandes qui rend leur exploration difficile ; 2° à la peine qu'on a à les identifier au cours de l'acte opératoire, si bien qu'il est indispensable d'avoir, au moment de celui-ci, la collaboration d'un histologiste vérifiant immédiatement la nature des formations enlevées ; sans quoi, on s'expose à faire une ablation inutile d'un ganglion ou de tissu graisseux ; 3° à l'ignorance où l'on est du nombre des glandes, de la topographie de formations parathyroïdiennes aberrantes qui peuvent être juxta-thyroïdiennes, intrathyroïdiennes ou intrathymiques. L'incertitude, où est le chirurgien, de la quantité et de la qualité du tissu parathyroïdien qui reste, ne rend pas l'intervention sans danger ; en dehors des risques opératoires proprement dits et qui sont faciles à éviter avec une bonne technique, il faut penser au risque imprévisible de la tétanie. L'opération faite, il est indispensable d'en contrôler les résultats non seulement par l'étude clinique et radiographique, mais encore par celle des modifications humorales et par celle de l'excitabilité électrique neuro-musculaire.

Il est inutile d'insister sur les difficultés de la radiothérapie sur les parathyroïdes, en raison de leur situation et des variations que présente leur siège anatomique. Enfin, il faut bien avouer qu'il existe des paradoxes thérapeutiques ; car il y a quelques cas où la médication parathyroïdienne et calcique, où l'adjonction de produits irradiés et de calcium paraissent avoir amené une amélioration notable.

V. **Existe-t-il une hyperparathyroïdie**

secondaire ? — L'exposé précédent justifie l'existence d'hyperparathyroïdies primitives. Mais n'existe-t-il pas des réactions des parathyroïdes qui seraient non plus la cause, mais la conséquence des troubles osseux ? Les expériences anciennes d'Erdheim tendraient à faire admettre que l'hyperparathyroïdie est secondaire, chez les rachitiques par exemple. Les recherches expérimentales d'Oberling ont confirmé la possibilité de telles réactions. Il est permis de se demander le retentissement que peuvent avoir les phénomènes pagétiques locaux, témoins d'une activité ostéolytique intense sur le fonctionnement glandulaire des parathyroïdes. Cette question n'est point encore résolue.

VI. Les syndromes attribués à l'hyperparathyroïdie. — Outre les affections bien définies qui viennent d'être décrites, il existe tout un groupe d'affections assez disparates qui ont été reliées à l'hyperfonctionnement des parathyroïdes.

Au premier rang de ces affections, il faut placer certaines formes de rhumatismes. Oppel et S.-S. Marin ont pris comme test certain de l'hyperparathyroïdie, l'augmentation de calcium dans le sang; mais celle-ci est-elle un critérium suffisant, comme le pensent Leriche, Young, Weissenbach ? Morelle relève les contradictions qui existent sur les chiffres normaux de la calcémie. Ils vont de $0^{gr},090$ p. 1 000 à $0^{gr},110$, si l'on emploie les méthodes de Krammer et Tindall, de Clarke et Collip, de Ward, de $0^{gr},100$ si on a recours à la méthode de Hirtl. Or, les chiffres relevés dans le rhumatisme ne dépassent pas en général $0^{gr},111$ à $0^{gr},112$. Le chiffre de $0^{gr},180$ trouvé par Hofmeister est exceptionnel. La calcémie est loin d'être constante, d'après Morelle, à des dosages successifs, et son augmentation serait occasionnelle pour Gold et Bauer. Quant à l'hypophosphatémie, elle n'est que très rarement rencontrée dans le rhumatisme. Ravault et Daniel Vincent (de Lyon) partagent cette opinion et n'hésitent pas à déclarer qu'il est loin d'être prouvé que le rhumatisme déformant est le témoin d'une hyperparathyroïdie primitive.

Lœper et ses collaborateurs n'ont-ils pas constaté l'appétence exceptionnelle des rhumatisants pour le calcium qu'ils éliminent moins vite que les sujets normaux ? Paillard ne considère-t-il pas le rhumatisme comme une maladie précipitante ? Jung, Welti, Jeanneney se demandent si les succès obtenus par la parathyroïdectomie dans le rhumatisme ne seraient pas dus à une action sur le sympathique. En présence des résultats obtenus par Simon par les interventions les plus disparates sur la région parathyroïdienne, n'y a-t-il pas lieu de se demander si, comme l'ont noté Ménégaux et Guillaumin, l'acte opératoire à lui seul n'est pas suffisant pour modifier l'équilibre du calcium? Tous ces faits incitent à la prudence dans l'émission de conclusions définitives.

L'hyperparathyroïdie a été mise en cause dans la pathogénie de bien d'autres maladies. Je ne veux en retenir que deux : la *sclérodermie* et la *cataracte*. En ce qui concerne la sclérodermie, l'origine parathyroïdienne possible a été soupçonnée parce qu'en 1929, Pautrier et Zorn ont montré que la calcémie allait de $0^{gr},109$ p. 1 000 à $0^{gr},122$ chez certains malades atteints de cette affection. Weissenbach tient cette élévation suffisante pour conclure à l'hyperparathyroïdie ; il faut bien avouer cependant que le taux du calcium n'est nullement parallèle à l'intensité du processus sclérodermique. On ne saurait nier non plus que certains faits plaident en faveur de la théorie hyperparathyroïdienne ; tel celui de Milian, Périer et Horowitz, dans lequel Moulonguet trouva un adénome parathyroïdien. Son ablation fut suivie d'une diminution de la calcémie, des douleurs, de la chaleur cutanée et des troubles vasomoteurs, comme cela a été noté dans les opérations sur le sympathique.

La coïncidence de la sclérodermie et de la cataracte (maladie de Rothmund) a fait penser à Læderich et à Mamou que les deux affections pourraient être d'origine parathyroïdienne. Mes recherches personnelles en collaboration avec Kayser ne me permettent pas de conclure à l'existence d'une hypercalcémie constante dans les cataractes dites endocriniennes. Mes tentatives thérapeutiques avec les extraits parathyroïdiens ont donné des résultats contradictoires. Cela ne doit point étonner, car la cataracte observée à la suite de l'ablation des parathyroïdes est une réalité expérimentale chez l'homme et dans les espèces animales ; d'autre part, sclérodermie, cataracte coïncident assez souvent avec la tétanie, c'est-à-dire avec un état d'hypoparathyroïdie. De tels paradoxes cliniques sont fréquents dans les affections endocriniennes et montrent la circonspection qu'il faut avoir avant de proclamer l'origine exclusive de certains syndromes.

LA MÉTHODE INTERFÉROMÉTRIQUE APPLIQUÉE A L'ÉTUDE DES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES ET DES TUMEURS

PAR

LAURENT-GÉRARD et SIMONNET

La méthode interférométrique, pour l'appréciation des glandes endocrines et le diagnostic des tumeurs, n'est que le rebondissement d'une théorie d'Abderhalden sur l'existence de ferments de défense dans l'organisme. Hypothèse jamais vérifiée. La réaction d'Abderhalden pour la recherche de la grossesse, par la constatation de ferments de défense contre le tissu placentaire, n'a jamais donné de résultats définitifs. Un élève de l'école d'Abderhalden, Hirsch, reprit cette théorie et essaya, en utilisant une méthode optique extrêmement précise, de déceler la présence de ces ferments de défense.

Les altérations glandulaires et la présence de tumeurs dans l'organisme provoqueraient la mise en circulation d'albumines anormales, et, par réaction, de ferments de défense spécifiques. Leur constatation permettrait le diagnostic de ces phénomènes pathologiques.

Le principe de la technique consiste à mettre le sérum du malade en présence d'un réactif constitué par la glande ou la tumeur desséchée et privée de produits solubles. Les ferments du sérum attaquant le réactif, produiraient une dégradation des albumines et donneraient naissance à des albumoses ou des peptones que l'on dose par l'augmentation de l'indice de réfraction du liquide. Cette mesure est faite avec un interféromètre qui, utilisant l'interférence des spectres, permet d'apprécier l'apparition de doses infinitésimales de produit solubilisé. L'appareil permet de mesurer des différences d'indices de réfraction atteignant la septième décimale. On devait donc, grâce à cette méthode, déceler les moindres réactions fermentaires, et de ce fait, les moindres altérations glandulaires. Mais l'auteur de la méthode ne s'était pas préoccupé de la qualité des réactifs, ni de la manière dont ceux-ci, en dehors de toute action fermentaire, se comportaient vis-à-vis des sérums de malades.

Imprécise, sur des bases non étudiées, la méthode interférométrique sortit prématurément des laboratoires de recherche, et de nombreux expérimentateurs l'appliquèrent immédiatement à des diagnostics cliniques.

On s'aperçut que, lorsque la recherche interférométrique était complètement séparée de l'examen clinique, les réponses étaient le plus souvent discordantes. Les expérimentateurs cherchèrent alors à améliorer cette méthode qui, déjà lancée dans la pratique médicale, commençait à être considérée comme un procédé sûr pour les diagnostics endocriniens et les diagnostics de tumeurs.

Tous les dogmes énoncés par Hirsch s'effritèrent sous les contrôles des auteurs français qui, s'apercevant des imperfections de la méthode, apportèrent des rectifications à la technique primitive.

Le schéma de Lendel, appelé aussi « le profil endocrinien », disparaissait le premier, grâce à Guillaumin (1) qui montrait l'inanité de ce schéma simpliste et dogmatique exprimant en chiffres définitifs la puissance fermentaire du sang de sujets normaux vis-à-vis des principales glandes.

Cet auteur remplaça ce schéma par la comparaison des chiffres de dégradation obtenus par le sérum du malade avec les chiffres obtenus par le sérum de sujets bien portants, ce dernier servant d'étalon. La difficulté réside dans l'appréciation de la qualité normale d'un individu.

Grâce aux recherches de Durupt (2), de Sainton et d'Auclair on constate l'importance de l'absorption de l'eau du sérum par les poudres d'organes qui servent de réactifs. Cette absorption est tellement importante qu'elle masquerait tout ou partie du phénomène fermentaire. A la suite de cette constatation, un second dogme disparaît : celui de l'existence de ferments de défense chez l'homme normal ; les phénomènes fermentaires observés chez celui-ci n'étant en réalité que des phénomènes d'absorption d'eau.

De nouvelles recherches de Guy Laroche et Grigaut (3) puis de Mlle Bettend et Grigaut (4) démontrent la présence de phénomènes physico-chimiques tendant à troubler les valeurs interférométriques du sérum appréciées comme pouvoir fermentaire. L'adsorption vient s'ajouter à l'absorption, et ces phénomènes complexes et imbriqués donnent à la courbe une allure brisée qui ne correspond pas à un phénomène uniquement fermentaire.

Si nous voulons faire le point actuellement, nous nous trouvons devant une série de méthodes

(1) *Société de chimie biologique*, décembre 1933 ; *Société biologique*, 16 février 1935 ; Extrait de *Conférences à l'hôpital Saint-Antoine*, 9 mai, et *Société de pharmacie*, 6 juin 1934.

(2) DURUPT, L'interférométrie en clinique (*Société chim. biol.*, mars 1934, 461). — DURUPT et SCHLESINGER, *Le Sang*, 1933, n° 6 et 7 ; *C. R. Société biol.*, 1933, 112-203.

(3) GUY LAROCHE et GRIGAUT, *Société médicale des hôpitaux*, 18 janvier 1935.

(4) GRIGAUT et Mlle BETTEND, *Société chim. biol.*, mars 1935.

toutes différentes de la méthode initiale jugée simpliste et imparfaite. Les théories sur l'existence ou l'inexistence des ferments de défense chez les normaux sont contradictoires. Chaque mois apporte une modification, sinon une amélioration à la technique ou à la théorie, et les diagnostics interférométriques semblent plus provenir , actuellement, de l'adaptation savante à la clinique d'une technique défaillante, que de données expérimentales précises.

Après un voyage en Allemagne et une rapide enquête dans les pays étrangers, nous nous étions, dès le début, défiés de cette méthode qui, à l'heure où elle pénétrait en France, voyait se fermer devant elle les portes de l'Allemagne, de la Belgique, et des pays anglo-saxons.

A la suite des travaux de Guillaumin, nous constations l'instabilité et l'inégalité des réactifs appelés « opzims » (1) quant à leur solubilisation par des sérums de sujets paraissant normaux ; l'impossibilité de choisir une technique satisfaisante parmi celles qui nous étaient offertes, nous fait opter pour la méthode expérimentale sur animaux dont les résultats ne peuvent pas toujours s'appliquer à l'homme, mais qui seul pouvait nous permettre d'asseoir les bases de la méthode.

Pour ces expériences, nous décidons de ne procéder que par comparaison sur le sérum d'un même animal, supprimant au maximum les erreurs dues aux phénomènes secondaires extrafermentaires.

Parallèlement, l'un de nous (2) entreprit, avec M. le professeur Rathery, une recherche sur l'homme. Pour celle-ci, il était nécessaire d'admettre les chiffres types constituant les normales, ces chiffres types étant choisis après de multiples expériences sur des sujets supposés normaux. Nous résumerons rapidement l'ensemble de ces travaux qui ont fait l'objet de trois communications à la Société médicale des hôpitaux et à la Société de biologie (3).

1° *Expérience sur les animaux.* — Nous avons essayé de mettre en évidence l'existence de ferments de défense spécifiques dans le sang, et nous avons procédé à une série d'expériences tendant à la création de ces ferments dans l'organisme des animaux.

A. — Nous avons d'abord tenté de troubler les fonctions glandulaires en procédant de trois façons (4) : 1° par la suppression de l'excrétion (ligature du canal déférent) ; 2° par l'ablation totale des glandes (ablation des testicules, des ovaires) ; 3° par l'inoculation ou l'ingestion de grandes quantités de produits d'élaboration des glandes (thyroïdine, folliculine).

Dans de bonnes conditions, l'examen interférométrique d'un chien normal donne des chiffres identiques pendant plusieurs mois. Il est donc possible de partir de cette base pour juger des effets produits par l'expérimentation physiologique. L'ensemble de toutes ces opérations nous a montré l'impossibilité de modifier de façon sensible l'activité fermentaire du sérum vis-à-vis des cinq glandes principales étudiées : thyroïde, hypophyse, ovaire, surrénale et testicule.

Ces expériences ont été critiquées par différents auteurs. Cette critique a porté surtout sur l'ablation totale des glandes ; selon ces auteurs, l'absence de ferments de défense étant admise chez les sujets sains, l'ablation totale d'une glande ne devait produire aucun changement sur l'état endocrinien. Quelle que soit la faculté de l'organisme à réagir contre l'ablation d'une glande pour réaliser un nouvel équilibre, il semble difficile d'admettre que cette ablation ne produise aucun trouble glandulaire, soit direct, soit par interrelation, alors que cliniquement nous constatons des signes manifestes de ces troubles : par exemple, l'obésité accentuée des chiens ovariectomisés ou castrés. De plus, cette critique ne peut être faite lorsque nous avons lié le canal déférent, ou que nous avons fait absorber de grandes quantités d'hormones de remplacement qui, mettant la glande correspondante au repos, pouvaient ainsi agir sur sa structure interne.

B.—Devant cette première série d'essais négative, et pour répondre aux critiques qui nous avaient été formulées, nous avons fait une seconde série d'expériences (5). Celles-ci consistent à détruire *in vivo* les glandes, et à constater l'action de cette destruction par l'apparition de ferments de défense spécifiques dans le sang. Nous avons choisi l'huile phosphorée à 1 p. 100 par injection sous-cutanée, et nous avons réalisé des intoxications plus ou moins lentes afin de permettre aux glandes de lâcher pendant un long temps leurs « cytoprotéines »

(1) Il faut dire que ces réactifs mis dans le commerce par l'auteur de la méthode sont vendus sans aucune caractéristique physique ou chimique, et que leur mode de préparation est tenu strictement secret.

(2) *Société médicale des hôpitaux*, 18 janvier 1935.

(3) Nous n'avons pas pour ces travaux utilisé la méthode Durupt, qui laisse l'équilibre hydrocolloïdal s'établir pendant vingt-quatre heures à 0° avant de chercher l'activité fermentaire. Nous avons en effet remarqué qu'après avoir chauffé notre sérum trois heures à 60° et détruit les ferments spécifiques qui pouvaient exister, nous ne pouvions considérer cet équilibre après vingt-quatre heures à 0° comme définitif. Celui-ci varie encore à 37°, température à laquelle s'accomplissent les phénomènes fermentaires.

(4) *Société de biologie*, 30 juin 1934, p. 854.

(5) *Société de biologie*, mars 1935.

dans l'organisme, et de laisser aux ferments de défense spécifiques tout le temps de se former.

Comme dans les premières expériences, nous avons comparé entre elles les activités fermentaires des sérums d'un même chien avant et après intoxication. Bien que l'examen histologique nous ait montré une nette dégradation des tissus (foie, rate et rein), nous n'avons pu constater la présence de ferments de défense.

C. — Abordant ensuite la question des ferments de défense dans les tumeurs, nous avons voulu nous mettre à l'abri de toute erreur. Comme il semblait que la spécificité de la tumeur pouvait jouer un rôle important, nous avons étudié le sérum de l'animal sur la tumeur même dont il était porteur. Pour cela, nous avons pris plusieurs lots de rats dont les uns étaient réfractaires, les autres réceptifs à la greffe de sarcome.

L'examen interférométrique a été fait à l'aide d'un réactif préparé avec des sarcomes greffés, selon une technique indiquée dans notre communication à la Société de biologie. La spécificité de l'opzim était donc assurée. L'étude du sérum des différents lots de rats ne nous a donné, pour le moment, aucune indication méritant d'être retenue sur la production de ferments de défense antisarcomateux.

2° *Expérience sur l'homme.* — Étant donnés les résultats sur les animaux, l'un de nous, en collaboration avec le professeur Rathery, a procédé avec la plus grande prudence à une expérimentation sur l'homme. Cette expérimentation a porté uniquement sur la valeur diagnostique de l'interférométrie dans le diabète sucré (1). Nous nous contenterons de rapporter seulement les conclusions.

« Il résulte de ces faits que pour ne nous tenir dans cette note qu'aux seuls diabétiques, les recherches du pouvoir fermentaire de sérum en utilisant la méthode interférométrique (technique de comparaison avec les normales) ne nous ont fourni que des résultats pour le moins déconcertants, et ne paraissent pas actuellement pouvoir donner des indications de physiologie pathologique de valeur quelconque touchant le diabète. »

Actuellement, nous procédons à une nouvelle série de recherches sur l'animal, en utilisant comme réactif, non seulement une poudre d'organe normal, mais aussi la poudre des organes dégradés par l'injection d'huile phosphorée.

En résumé, le résultat tangible du travail des auteurs français montre surtout l'insuffisance de la méthode interférométrique telle qu'elle était enseignée par son auteur.

De nombreux travaux ont établi la complexité de cette réaction, et ont tenté d'améliorer la technique pour qu'elle concorde avec la clinique.

A notre sens, le problème a été pris à l'envers par la majorité des chercheurs, et nous estimons que la première chose à prouver, c'est l'existence de ferments spécifiques dans le sang. Or il semble qu'avant de recourir à des réactions d'une finesse extrême destinées à apprécier de légères déficiences de glandes, il faille d'abord démontrer dans des cas cliniques certains de destruction ou de dégradation de glandes, ou encore d'apparition de tumeurs, la production de ces ferments spécifiques.

Nous n'avons pu, jusqu'ici, mettre la présence de ces ferments dans le sang en évidence par notre expérimentation sur l'animal. D'autre part, tout ce qui a été fait en interférométrie, quelle que soit la méthode employée, n'a pas démontré de façon certaine l'existence de ces ferments. Il ne semble pas que la technique optique soit en défaut, car il est difficile d'utiliser un appareil plus merveilleusement sensible que l'interféromètre ; d'autre part, toutes les causes d'erreur dans l'appréciation des phénomènes fermentaires semblent avoir été cherchées et trouvées par les auteurs, et si à ce sujet il en reste encore, il ne semble pas qu'elles soient maintenant assez importantes pour masquer un phénomène fermentaire d'une valeur suffisante pour apporter la conviction.

Plusieurs problèmes restent à résoudre :

1° Les variations d'indice de réfraction ne sont-elles pas seulement dues à des phénomènes physico-chimiques, n'ayant rien à voir avec les phénomènes fermentaires ?

2° Les ferments de défense existent-ils ?

3° Si les ferments de défense existent, notre impuissance à faire la preuve de leur existence n'est-elle pas le fait de la qualité de réactifs par trop insolubles, privés, par le traitement, de toute substance attaquable ? Ceux-ci manquent, en plus, de spécificité par suite même de leur nature. La partie spécifique de la tumeur ou de la glande, qui, seule, devrait entrer en jeu dans la réaction, est noyée dans du tissu conjonctif, et peut représenter parfois une partie absolument infime du réactif total. Or la spécificité de ce dernier ne peut être que fonction de sa teneur en cellules différenciées.

Il conviendrait de voir cette étude reprise par les laboratoires de recherche, laboratoires d'où elle ressortira peut-être un jour complètement au point, répondant au programme qu'on lui assigne actuellement, mais qu'elle ne remplit pas. L'avenir de la méthode interférométrique dépend de la réponse à ces problèmes fondamentaux.

(1) *Société médicale des hôpitaux*, 18 janvier 1935, n° 2.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-35. — RÉGIE IMP. CRÉTÉ. CORBEIL.

LES PARALYSIES LARYNGÉES TUBERCULEUSES

PAR

le Pr Georges **PORTMANN** et le Dr Henri **RETROUVEY**

Les tuberculeux pulmonaires, indépendamment de toute lésion laryngée, présentent parfois des troubles moteurs des cordes vocales dus simplement à des altérations de la voie motrice.

L'innervation des muscles du larynx, à l'exception du crico-thyroïdien, qui reçoit un filet du laryngé supérieur, est sous la dépendance du récurrent. Celui-ci recueille les fibres motrices qui lui viennent de la branche interne du spinal et qui ont emprunté, au niveau du ganglion plexiforme, le tronc du pneumogastrique.

Nombreux sont, tout le long de cette voie nerveuse, les organes dont les diverses lésions sont susceptibles de déterminer une paralysie laryngée. La tuberculose compte certainement parmi les moins importantes, mais elle n'est cependant pas négligeable, et certains travaux ont mis en relief, au cours de ces dernières années, sa valeur réelle.

Mandl, en 1861, étudiant les troubles des mouvements des cordes vocales chez les tuberculeux pulmonaires, estimait que la paralysie récurrentielle est beaucoup plus fréquente à droite qu'à gauche. Sur 52 cas de tuberculose en évolution du sommet droit il y avait 50 fois des troubles vocaux, tandis que sur 32 tuberculoses du sommet gauche,une seule fois il existait de la dysphonie. Mais ces observations, auxquelles il manque le contrôle laryngologique, ne sauraient être prises en sérieuse considération.

Morell-Mackensie croit également à l'atteinte habituelle du récurrent droit.

Avellis,sur 116 cas de paralysies récurrentielles, dont 16 étaient dus à la tuberculose pulmonaire, constate, au contraire, 14 fois des lésions du poumon gauche, 2 fois des lésions du poumon droit. La plus grande fréquence du côté gauche est également admise par Boinet.

Les causes d'altération de la voie nerveuse sont variables, étant donnés les organes différents côtoyés à droite et à gauche par le récurrent au cours de son trajet cervico-thoracique.

Le *réccurent droit* naît du pneumogastrique, au moment où ce nerf croise la face antérieure de l'artère sous-clavière, et se portant en bas et en arrière, il entre en contact avec la face inférieure de l'artère ; en bas, avec le versant antérieur du dôme pleural. Il devient alors ascendant et se rapproche du conduit trachéo-œsophagien pour ne l'atteindre qu'assez haut (Hovelacque). Dans tout son segment ascendant, le nerf est accompagné de quelques petits ganglions lymphatiques, qui sont les éléments inférieurs de la chaîne décrite par Gougenheim et Leval-Piquechef.

Le *récurrent gauche* se sépare du tronc du pneumogastrique au moment où celui-ci quitte la face antérieure de la crosse de l'aorte pour passer derrière la bronche. Il laisse au-dessous de lui le bord supérieur de la bronche et il chemine au milieu des ganglions du groupe prétrachéo-bronchique gauche, généralement divisés en deux sous-groupes, un en dehors, l'autre en dedans du ligament artériel (Hovelacque). Il monte ensuite dans le médiastin postérieur, se place sur le bord gauche de la face antérieure de l'œsophage, dans l'angle dièdre que celui-ci fait avec le bord gauche de la trachée, et là, répond encore aux ganglions de la chaîne récurrentielle.

Les rapports anatomiques importants et susceptibles d'être invoqués pour expliquer l'apparition des paralysies récurrentielles au cours de la tuberculose pulmonaire sont donc, *à droite*, le sommet du poumon et le dôme pleural ; et *à gauche*, les ganglions prétrachéo-bronchiques. Les rapports de ceux-ci ont été surtout étudiés par Baréty, Engel, Sukiennikow, Hovelacque.

A droite, en effet, le groupe prétrachéo-bronchique, formé de quelques ganglions logés en avant de l'angle que forment la face latérale droite de la trachée et la bronche, est en rapport, en avant, avec la veine cave supérieure, à droite, avec le feuillet médiastinal et la plèvre, à gauche, avec l'aorte ascendante. Il est donc relativement éloigné de la courbe du récurrent droit.

Le groupe prétrachéo-bronchique gauche, par contre, logé dans l'angle formé par la bronche gauche et le flanc gauche de la trachée, est en rapport en avant et en haut avec la crosse de l'aorte, la courbe du récurrent et la carotide primitive gauche ; en arrière, avec la face antérieure et le bord gauche de l'œsophage, et le pneumogastrique ; en dehors, avec la plèvre et le poumon gauche.

Ces groupes ganglionnaires sont en connexion avec les ganglions de la chaîne récurrentielle situés au dessous.

***

Des causes diverses sont susceptibles, dans la tuberculose, de provoquer une paralysie récurrentielle ; on peut les classer suivant leur siège en

pleuro-pulmonaires, ganglionnaires, toxiniques et médiastinales.

a. **Lésions du dôme pleuro-pulmonaire.** — Il s'agit alors, soit de cortico-pleurite, de scléroses apexiennes ou de tuberculoses fibreuses à marche lente, soit de pleurésies avec épanchement.

Dans le premier cas, en effet, c'est fréquemment avec des processus torpides, où la radioscopie montre des lésions imprécises, que coïncident ces paralysies. Il s'agit alors, presque toujours, du récurrent droit.

b. **Lésions des ganglions.** — C'est une pathogénie qui longtemps fut classiquement invoquée pour expliquer les paralysies récurrentielles gauches. Il semble qu'à l'heure actuelle on lui accorde moins de valeur.

Armand-Delille, Lestocquoy et Huguenin estiment que l'adénopathie tuberculeuse du groupe gauche donne plus souvent des déviations et des compressions de la trachée, que des compressions du pneumogastrique ou du récurrent qui ne traversent pas la masse ganglionnaire.

Un nerf comme le pneumogastrique ou le récurrent peut en effet se laisser refouler par un ganglion sans qu'il en résulte une compression suffisamment forte pour amener une section physiologique. Les grosses adénopathies caséifiantes de la tuberculose de primo-infection, les infiltrations tuberculeuses ganglionnaires plus discrètes qu'on observe chez l'adolescent dans les cas curables, devraient alors surtout les déterminer, et les paralysies récurrentielles devraient s'observer avec beaucoup plus de fréquence chez l'enfant que chez l'adulte.

Or cela n'apparaît pas à la lecture des faits publiés. Marfan a bien décrit, dans l'adénopathie, la toux bitonale formée de deux bruits, dont l'un est grave et voilé, l'autre chantant et comme cassé, mais l'explication pathogénique qu'il en donne est la compression d'une grosse bronche par un ganglion, et les deux bruits prendraient naissance, l'un au niveau de la glotte, l'autre au niveau de la sténose.

Il ne semble donc pas qu'on soit autorisé, malgré l'homonymie, à conclure à un rapprochement étiologique entre cette toux bitonale et la voix bitonale de la paralysie récurrentielle. Chez l'enfant, le diagnostic est encore plus délicat.

D'ailleurs, les différents auteurs qui ont examiné des larynx d'enfants tuberculeux pulmonaires et présentant de la dysphonie, ont constaté des ulcérations, de l'infiltration surtout, mais ne mentionnent pas l'existence fréquente de paralysies récurrentielles.

Il y a lieu cependant de faire remarquer que l'examen laryngoscopique au miroir est impossible chez le nourrisson, difficile chez le jeune enfant, et qu'il est nécessaire de recourir à la laryngoscopie directe. Celle-ci nécessitant une instrumentation et une technique spéciales n'est pas aussi systématiquement pratiquée chez les enfants que la laryngoscopie indirecte peut l'être chez l'adulte. A l'examen *post mortem*, elle passe facilement inaperçue. Des examens en série permettraient sans doute de la considérer sinon comme fréquente, du moins comme moins exceptionnelle qu'il n'est classique de l'admettre.

Peut-être plus rare qu'on ne le croyait autrefois, la paralysie récurrentielle par compression due à une adénopathie n'en existe pas moins. Le récurrent a non seulement des rapports de contiguïté avec le groupe prétrachéo-bronchique gauche, mais encore et surtout avec la chaîne récurrentielle de Gougenheim. Des observations sont probantes à ce sujet, telle celle que Cavaillon et Chalier ont rapportée à la Société des sciences médicales de Lyon. C'est celle d'une femme de trente-cinq ans, qui succomba rapidement à une crise asphyxique, trois jours après l'apparition d'un syndrome dyspnéique et dysphagique. Une paralysie récurrentielle gauche avait été constatée à l'examen laryngoscopique. L'autopsie montra un ganglion caséeux collé au flanc gauche de la trachée, ouvert dans celle-ci et comprimant le récurrent.

c. **Médiastinite tuberculeuse.** — A l'occasion de la très intéressante observation d'une malade observée pendant dix-sept ans, observation complétée par une vérification nécropsique, Rebattu a attiré l'attention sur cette cause possible de paralysie récurrentielle dans la tuberculose. La malade qui fit le sujet de son travail présentait une paralysie de la corde vocale droite ; la radioscopie pulmonaire ne montrait qu'un voile des deux sommets surtout marqué à droite, avec quelques ombres légères au niveau des régions hilaires.

L'autopsie montra « le récurrent droit emprisonné dans une véritable gangue fibreuse formée aux dépens du tissu de voisinage. L'isolement du nerf se fit difficilement ; par endroits, il fallut véritablement le sculpter ; ses fibres étaient associées par des travées fibreuses qui tendaient à les isoler, si bien que le nerf ne formait plus un tronc unique, mais un amas de fibres parallèles plus ou moins éparpillées ».

Rebattu insiste avec raison sur l'importance de ce processus de *médiastinite*, plus fréquent qu'on ne le pense et que la dissection minutieuse du nerf au cours des autopsies peut mettre en évidence

Il estime que la compression du récurrent par du tissu scléreux peut amener des phénomènes paralytiques, comme celles du pneumogastrique et du phrénique sont susceptibles de déterminer des troubles du rythme cardiaque ou des névralgies phréniques.

d. **Névrites toxiniques.** — La tuberculose, comme un certain nombre de maladies infectieuses, fièvre typhoïde, choléra, diphtérie, syphilis, a été accusée de déterminer des névrites diverses, et lorsque celles-ci touchent le pneumogastrique ou le récurrent, elles peuvent déterminer des paralysies de la corde vocale.

Un certain nombre d'observations ont été publiées. Mais c'est un diagnostic qui est souvent porté par exclusion, en l'absence de signes pleuro-pulmonaires ou ganglionnaires nets, et l'existence de ces névrites n'est qu'une hypothèse. Il ne faut les admettre, comme l'a fait remarquer Brockaert, qu'avec une certaine réserve.

Il n'est pas toujours facile, en effet, lorsqu'on constate chez un tuberculeux pulmonaire l'existence d'une paralysie récurrentielle, d'en faire un diagnostic étiologique précis.

Tout d'abord, il convient de remarquer que l'origine bacillaire toxinique de la paralysie n'est pas évidente *a priori*, et il peut très bien y avoir chez un tel malade une cause de paralysie périphérique autre que la tuberculose pulmonaire. S'il est facile d'éliminer les causes cervicales, goitre ou cancer du corps thyroïde, cancer de l'œsophage cervical, il est souvent plus délicat de s'y reconnaître au milieu des multiples lésions intrathoraciques : adénopathies de causes diverses, syphilitiques, néoplasiques ; ectasies artérielles etc. Et même lorsqu'il s'agit d'une tuberculose, on pense plus souvent à une lésion du sommet lorsqu'on constate un voile à l'écran, ou à une adénopathie lorsqu'on aperçoit un élargissement de l'ombre médiane, ou une opacité sus-hilaire à bords nets, à contour régulier. Mais il est difficile d'arriver à une certitude.

Voici, par exemple, l'observation d'une malade suivie par l'un de nous, qui présenta, en même temps qu'une lésion pulmonaire à évolution régressive, une paralysie récurrentielle transitoire et dont l'étiologie reste incertaine :

OBSERVATION. — B... Marie, vingt-sept ans.

Antécédents héréditaires : Parents en bonne santé, un frère mort de pleurésie.

Antécédents personnels : Rougeole à neuf ans, bronchite à dix-huit ans. Depuis, rhumes fréquents. La malade se plaint de tousser souvent. Mariée. Une fausse couche. Un enfant vivant dont on sait seulement qu'il est atteint de bronchites fréquentes. Mari bien portant, mais une congestion pulmonaire, il y a dix-huit mois.

Malade de complexion faible, se fatiguant vite. Facies pâle. État général médiocre. Règles irrégulières.

Histoire de la maladie. — La malade, qui avait constaté que depuis quelque temps sa santé était moins bonne, qu'elle toussait et perdait ses forces, a été inquiétée par des troubles vocaux survenus il y a dix-huit mois environ. Assez brusquement, dit-elle, la voix se couvrit, l'aphonie devint intense. Puis, après une période de *statu quo*, petit à petit, la voix devint meilleure. Actuellement, elle est encore un peu modifiée dans son timbre, mais la dysphonie est très peu appréciable.

Appareil respiratoire. — La malade tousse et crache un peu. La toux est grasse, l'expectoration blanc verdâtre. Jamais d'hémoptysies.

Rythme respiratoire normal : 18 à la minute.

La percussion et l'auscultation ne révèlent rien.

La radiographie montre, à gauche, au niveau de la première et de la deuxième côte, une opacité dense, homogène, assez régulière, ovalaire, à contours flous. Les hiles sont accentués, le reste du parenchyme est normal. Les culs-de-sac sont libres. L'espace rétro-cardiaque est légèrement assombri. Recherche du bacille de Koch négative.

Larynx. — L'examen laryngoscopique montre une hémiplégie laryngée gauche, typique. La corde vocale gauche para-médiane a son bord libre légèrement incurvé. Dans la phonation, l'autre vient au contact.

Sensibilité laryngée normale.

Très léger coup de pinceau aryténoïdien.

Appareil circulatoire. — Rien à signaler. Pouls à 72. Synchronisme des pouls radiaux. Auscultation du cœur normale. A la radioscopie, ombre cardiaque normale, ombre aortique plutôt petite.

Appareil digestif. — Rien à signaler, à part quelques troubles digestifs et un peu de constipation.

Système nerveux. — Rien de spécial, sinon la paralysie laryngée.

Pas de troubles nerveux associés.

Ni myosis, ni mydriase. Accommodation à la lumière et à la distance normales.

Réflexes normaux.

Réflexe oculo-cardiaque : après compression, 60.

La malade, suivie pendant six mois, n'a pour ainsi dire pas présenté de modifications à l'état précédent.

Revue au bout d'un an, on constate une diminution marquée de l'opacité du champ pulmonaire gauche, et une disparition de la paralysie récurrentielle.

Il semble, en effet, en procédant par exclusion, qu'on peut, chez cette malade, envisager l'hypothèse d'une compression récurrentielle, par adénopathie tuberculeuse.

Le siège de la paralysie n'est pas intracranien. On ne relève aucun symptôme de compression ou de localisation cérébrale. Il n'est pas au-dessous de la base du crâne, au niveau du ganglion plexiforme. Il n'y a, en effet, aucune paralysie associée, et la sensibilité laryngée est normale. D'ailleurs, l'exploration de la région cervicale est négative. On ne peut pas non plus la situer au niveau du tronc même du pneumogastrique, car on ne constate aucune modification du rythme respiratoire (18 à la minute), ni circula-

toire, 72. Enfin le réflexe oculo-cardiaque est normal.

Il s'agit d'une paralysie dont la cause siège sur le tronc même du récurrent. Ce n'est pas une névrite toxique (on ne trouve aucune trace d'intoxication) ni infectieuse. Celles-ci sont si rares, que leur existence même a été mise en doute.

L'intégrité apparente des plèvres, du cœur, de l'aorte, l'absence de réaction de laboratoire permettant d'envisager la syphilis, obligent à penser à la possibilité d'une adénopathie bacillaire. Or, étant donné l'âge de la malade et le milieu contaminé dans lequel elle vit, on ne peut retenir l'hypothèse d'une primo-infection.

Il s'agit donc d'une adénopathie consécutive à une poussée abortive de tuberculose de réinfection, si tant est que celle-ci puisse donner une adénopathie susceptible de déterminer une compression récurrentielle.



La paralysie récurrentielle *au cours de la tuberculose pulmonaire n'a rien qui la distingue, dans son aspect objectif, des paralysies dues à toute autre cause.* Même symptomatologie fonctionnelle, même aspect objectif du larynx, avec la corde en position médiane, puis intermédiaire.

Le début passe parfois plus ou moins inaperçu. Parfois aussi il est brutal, comme dans une observation rapportée par Collet : c'est celle d'un homme, tuberculeux pulmonaire avéré ayant une expectoration abondante et des hémoptysies et qui, brusquement, pendant qu'il parlait, vit apparaître un enrouement très net. L'examen laryngoscopique montra une paralysie totale de la corde vocale gauche.

En conclusion. — Il convient de se rappeler qu'une dysphonie chez un tuberculeux n'indique pas nécessairement l'existence d'une laryngite bacillaire.

Elle peut être, au contraire, la signature d'une tuberculose pulmonaire ou médiastinale.

LE PROBLÈME PRATIQUE DE L'ULCÉRO-CANCER (1)

PAR

René-A. GUTMANN
Médecin des hôpitaux de Paris.

Le problème dont nous avons à nous occuper aujourd'hui est l'un des plus difficiles de la pathologie de l'estomac. C'est celui de l'ulcéro-cancer, c'est-à-dire des rapports entre l'ulcère et le cancer.

Cette question peut être envisagée de façons diverses ; elle a été l'objet d'intéressantes études statistiques, pathogéniques, anatomo-pathologique. Notre point de vue aujourd'hui sera celui de la pratique.

Un malade présente une histoire, des images qui font penser à un ulcère d'estomac ; a-t-il vraiment un ulcère, a-t-il en réalité un cancer ?

Vous comprenez toute l'importance de ce diagnostic. Dans le premier cas, il s'agit d'une lésion bénigne à laquelle pourra s'appliquer un traitement médical et, si l'on opère, une gastro-entérostomie pourra être indiquée ; dans le second, intervenir au plus tôt est un impératif catégorique et par la méthode la plus radicale, la gastrectomie large. Or, si nous avons la prétention, dans tous les cas, de répondre nettement soit ulcère, soit cancer, avec la précision de l'anatomo-pathologiste devant le microscope, nous aboutirons à chaque instant à des désastres, car nous aurons tendance à attendre la certitude et, en matière de cancer, certitude veut le plus souvent dire inopérabilité.

Aussi bien n'est-ce pas de cette façon qu'il faut considérer les choses et, en pratique, nous n'avons pas besoin de dire fermement ulcère ou cancer ; la question que nous devons résoudre, c'est de classer nos malades en suspects et non suspects.

Dire d'un malade qu'il n'est pas suspect, c'est évidemment déjà poser un diagnostic ; c'est affirmer qu'il a un ulcère où rien ne nous inquiète cliniquement ni radiologiquement.

Dire qu'il est suspect, par contre, cela ne signifie certes pas à coup sûr cancer, mais indique qu'il s'agit d'un malade chez qui, pour toute une série de raisons indiquées plus loin, nous estimons qu'il vaut mieux ne pas jouer avec le feu, et qu'il est plus prudent d'enlever la lésion. Si la pièce examinée se trouve finalement être un ulcère, tant mieux pour le malade. Si, au contraire, on constate

(1) Conférence faite à l'Hôtel-Dieu, le 27 mars 1935.

un cancer, on ne se félicitera jamais assez d'avoir été prudent.

Tous les signes que nous allons étudier aujourd'hui ne sont donc pas des signes absolus de cancer ou d'ulcère ; ce sont, plus modestement, des signes de sécurité ou d'alarme, d'après lesquels nous allons régler notre conduite.

***

Avant d'étudier ces divers signes, il nous faut définir les termes que nous allons employer et, par la même occasion, les diverses catégories où viendront se placer nos malades.

Ces catégories sont en pratique très simples ; il y en a trois.

La première est l'*ulcère authentique*, c'est-à-dire celui où rien ne nous inquiète.

Un tel ulcère peut pourtant se transformer et devenir cancéreux. Cette transformation, les auteurs modernes sont d'accord pour la juger bien plus rare qu'il n'était classique de le penser et pour en fixer le chiffre approximativement entre 2 et 4 p. 100. Néanmoins elle existe et, à ce groupe de faits, nous donnerons le nom d'*ulcère cancérisé*.

Bien plus fréquents et plus importants sont en réalité des cas d'un autre genre. Il s'agit de cancers qui sont d'emblée et authentiquement des cancers de l'estomac, mais, au lieu d'avoir l'allure clinique et radiologique classique, ils érodent, ils ulcèrent localement la paroi gastrique en simulant plus ou moins grossièrement l'ulcère ; nous les appellerons des *cancers ulcériformes*.

***

Le premier groupe de faits que nous allons étudier concerne donc les ulcères authentiques ; plus exactement, fidèles à notre idée directrice, nous devons nous demander, en présence d'un malade à signes ulcéreux, quels sont les caractères rassurants, ceux qui nous permettent de dire qu'il n'y a aucune espèce de raison de penser à un cancer.

Le fait principal, celui autour duquel tourne toute la question, c'est que l'ulcère est *une maladie évolutive à poussées limitées*. Un ulcéreux est avant tout un malade qui doit guérir. Plus on voit d'ulcères, plus on se persuade que c'est là le fil directeur ; il nous guidera tout le long de cette conférence.

Un sujet commence à souffrir ; le plus souvent il a déjà dans son passé toute une série d'histoires analogues, périodes de douleurs de quelques semaines séparées par des intervalles de quelques mois où toute douleur disparaît.

Il recommence à souffrir : tous les jours, deux, trois, quatre heures après les repas, il est repris des mêmes douleurs. Cela dure quinze jours, un mois, un mois et demi. Deux mois, c'est déjà long.

Si la poussée ne se termine pas spontanément ou avec l'aide des traitements ordinaires, on pourra employer des moyens plus sévères, un régime plus rigoureux, voire exceptionnellement le régime lacté et le repos au lit. Mais, en général, si l'ulcère est une maladie qui ne demande qu'à récidiver, chaque poussée elle-même ne demande qu'à guérir. Par conséquent, il faut considérer comme éminemment suspect un ulcère de l'estomac qui dure.

Autour de cette donnée essentielle qu'est le caractère limité de la poussée ulcéreuse se groupe toute une série de caractères qui font partie de la physionomie de l'ulcère. La douleur est en général nettement tardive, calmée par les aliments ; l'appétit est conservé, le malade ne maigrit pas beaucoup, l'anémie est peu marquée. Plus ces signes s'écartent de la règle, plus l'allure générale est suspecte. Mais ils restent néanmoins secondaires, car, du moment que, au bout de quelques semaines, le malade cesse de souffrir, tout s'arrange très vite et c'est finalement la note favorable ulcéreuse qui domine.

Cette netteté habituelle du contour clinique de l'ulcère est corroborée par la netteté des signes radiologiques (fig. 3 à 8).

La marque capitale de l'ulcère, c'est la niche. Dans un ulcère authentique, elle a des caractères qu'il faut connaître ; elle est ronde, régulière ; elle est proportionnée, c'est-à-dire que sa taille ne contraste pas avec la brièveté de l'histoire clinique. Tout autour d'elle, l'estomac est régulier la petite courbure n'est pas grignotée ; les plis gastriques, quand on les voit, peuvent être attirés, ils ne sont pas coupés.

Mais, de même que je vous ai dit que, cliniquement, ce qui domine la physionomie de l'ulcère c'était son caractère évolutif de poussée et de guérison, de même, du point de vue radiologique, c'est l'étude évolutive qui donne la note ulcéreuse favorable. Cliniquement, nous l'avons vu, l'ulcère ne demande qu'à guérir ; radiologiquement aussi la niche ne demande qu'à disparaître. C'est un caractère capital pour l'évaluation de sa bénignité.

De façon générale d'ailleurs, cette notion doit bien être connue ; à chaque instant, nous parlant d'un nouveau traitement, on nous donne comme preuve d'efficacité qu'une niche existant avant lui

a maintenant disparu. Cette façon de considérer les choses me semble vraiment une grosse erreur. La disparition radiologique de la niche est une évolution spontanée qui corrobore le caractère essentiellement à éclipse de l'ulcère.

Je vous présenterai donc tout d'abord une série importante de projections où vous verrez des ulcères soit non traités, soit traités médicalement, soit opérés par gastro-entérostomie ; vous verrez toujours la niche, quelle que soit sa grosseur, disparaître en quelques semaines.

Tirons de cela cette conclusion que la guérison clinique doit toujours être soulignée par la recherche de la guérison radiologique ; à ce prix seul est la sécurité.

***

La transformation de l'ulcère en cancer est rare, mais elle existe néanmoins et nous devons en tenir compte.

Comment se présente-t-elle, quels sont chez un ulcéreux les caractères inquiétants, telles sont les questions que nous allons maintenant nous poser, mais très rapidement, car nous n'avons rien à dire ici que de classique.

Un malade a dans son passé toute cette série de poussées et de guérisons dont nous avons parlé précédemment. Une nouvelle poussée survient ; quelques signes attirent l'attention. L'appétit diminue et souvent l'envie de fumer, la mine devient mauvaise, une anémie progressive s'installe, le malade maigrit et plus même que ne le comportent ses restrictions alimentaires.

On traite alors le malade plus sérieusement : pansements, traitements nouveaux divers, régimes, repos, et pourtant la poussée ne s'arrête pas. Deux, trois mois se passent ; le patient ne va pas mieux, il souffre, vomit quelquefois, maigrit. Pendant ce temps, la niche augmente, devient irrégulière. Ce serait déjà assez pour pousser à intervenir ; parfois pourtant, les traitements médicaux continuant, autour de la niche naissent de petits aspects lacunaires commençants et, si l'on attendait encore, on verrait — comme dans certains clichés que je vous montrerai tout à l'heure de malades que j'ai observés à un stade tardif et dont j'ai pu reconstituer l'histoire clinique et radiologique — la niche disparaître peu à peu et finalement céder la place à une énorme déformation d'aspect malheureusement tout à fait typique, soit de niche anfractueuse, soit de lacune.

Bien entendu, ai-je besoin de le dire, ce sont des éventualités qu'il ne faut pas attendre et il est prudent de prendre comme règle l'axiome suivant : « Tout ulcère dont une poussée nouvelle contraste avec les poussées anciennes par sa persistance clinique et radiologique doit être opéré. »

Les clichés que je vais vous projeter vous donneront des exemples tout à fait démonstratifs de ces divers aspects de début, puis de cancer typique.

***

Nous arrivons maintenant au troisième groupe : celui du cancer ulcériforme, qui réunit les faits les plus importants et les plus nombreux.

Classiquement, l'histoire de ce cancer est tout à fait analogue à celle de l'ulcère. Un malade souffre depuis des années « comme un ulcéreux » ; on a fait le diagnostic d'ulcère ou d'hyperchlorydrie ; on a traité le malade comme tel ; les années se passent, dix, quinze ; l'aspect change enfin, des troubles graves interviennent, le malade se cachectise et, la lésion ayant enfin jeté le masque, la mort survient dans le tableau classique du cancer de l'estomac.

Je ne crois pas du tout que cette description soit exacte et, d'après les cas nombreux que j'ai pu observer de cancer ulcériforme, je vais essayer de vous dire comment il me semble que les choses se passent.

Il s'agit d'un individu, le plus souvent d'un homme, de quarante ou cinquante ans qui, pour la première fois de sa vie, commence à souffrir de l'estomac. Il a des douleurs tardives plus ou moins fortes, plutôt moins que dans l'ulcère, calmées par les aliments ; l'appétit est conservé souvent ; on traite le malade, il ne va pas mieux. On le radiographie ; on trouve une niche (sur les caractères de laquelle nous reviendrons) et le diagnostic d'ulcère semble ainsi affermi. Le médecin continue à traiter : le malade continue à souffrir. En même temps, il maigrit ; quatre mois, cinq, six mois même se passent ainsi, pendant lesquels les troubles s'aggravent lentement ; on recherche le sang dans les selles et les recherches des hémorragies occultes sont souvent positives ; on tube le malade et le chimisme montre en général un suc d'acidité normale ; on radiographie de nouveau, la niche est toujours là et, finalement, on se décide à opérer avec le diagnostic erroné d'ulcère.

Si l'on a fait une gastrectomie, l'examen histologique de la pièce montre l'erreur ; mais souvent on a pratiqué une gastro-entérostomie. Deux éventualités peuvent alors se produire.

L'état parfois s'améliore et même le malade peut paraître guéri pendant quelques mois,

comme si le drainage gastrique mettait la lésion, même maligne, au repos ; pourtant, si l'on fait des radiographies, on voit que la niche a persisté et même qu'elle augmente.

Souvent, malgré la gastro-entérostomie, les troubles continuent à s'aggraver ; les douleurs, le mauvais état général, l'anorexie augmentent, et finalement se réalise l'aspect clinique et radiologique du cancer de l'estomac inopérable.

Et pourtant, dès le début, que de signes inquiétants auraient dû attirer l'attention !

Cliniquement, sans parler de l'âge (car on peut être ulcéreux ou cancéreux à tout âge), il est extrêmement rare qu'une première poussée ulcéreuse dure des mois ; il est tout à fait anormal qu'un malade porteur d'un ulcère encore jeune souffre encore après cinq ou six mois et que même tous les traitements restent inactifs.

Radiologiquement aussi, on peut voir des symptômes de haute valeur, non de certitude, mais de doute.

Le cancer ulcériforme se présente en effet sous deux aspects principaux.

L'un est celui d'une grosse niche qui rappelle celle de l'ulcère ; l'autre est une niche d'aspect tout à fait particulier que j'ai étudiée depuis deux ans sous le nom de niche en plateau.

Voyons d'abord les caractères de la niche cancéreuse habituelle.

Elle traduit un cancer d'emblée érosif qui creuse profondément dans la paroi une cavité assez grande et irrégulière (fig. 2).

Son premier caractère est donc de n'être pas proportionnée. Un ulcéreux qui souffre depuis trois ou quatre mois a, en général, à sa première poussée, une niche petite ; celle du cancer est grosse, parfois énorme, présentant par exemple, après quatre mois, la taille d'une petite noix. Elle n'est jamais pédiculée, mais au contraire sessile ; son contour est irrégulier, sa surface elle-même est pommelée, traduisant l'inégalité des érosions. Tout autour d'elle, il n'y a pas de signes indirects d'ulcère, l'estomac n'est pas hyperkinétique, on n'y remarque pas de biloculation spasmodique. La petite courbure gastrique est en général moins rétractée qu'avec un ulcère de même taille. L'étude des plis peut montrer leur interruption et quelquefois même déjà de petits aspects lacunaires.

Si l'on traite médicalement, si l'on fait une gastro-entérostomie, la niche persiste, grossit, devient de plus en plus irrégulière, et c'est ainsi que, trop tard maintenant, les aspects cancéreux typiques viennent peu à peu éclairer le diagnostic (fig. 9 et 10).

Beaucoup plus rare, mais très intéressante, est la « niche en plateau » (fig. 11 à 15). Elle traduit une ulcération large et peu profonde (fig. 1), sorte d'ulcus rodens de la paroi, et se traduit sur les clichés par une dépression longue, raide et peu profonde du contour gastrique, dont le diamètre varie entre celui d'une pièce d'un franc et celui de l'ancienne pièce de cinq francs. La plus petite niche en plateau que j'ai pu diagnostiquer avait la taille d'une pièce de cinquante centimes ; sa connaissance permit d'enlever un cancer assez précocement pour que mon collègue Charrier et Ivan Bertrand m'aient déclaré n'en avoir jamais vu de plus petit.

***

Puisque l'histoire du cancer ulcériforme est si spéciale, pourquoi donc les descriptions classiques en font-elles une maladie tout à fait semblable à l'ulcère ?

Sans parler des signes radiologiques différentiels qui ont été, malgré leur importance, si peu étudiés jusqu'à ces derniers temps, je crois qu'au point de vue clinique une des explications de ce désaccord est le manque de discrimination qui règne souvent sur les divers épisodes pathologiques d'un même sujet.

Un malade a, pendant des années, des troubles digestifs quelconques ; à un moment donné, il commence un cancer. On met sur le compte de ce cancer tout le passé digestif. Des exemples de ces confusions, j'en ai vu beaucoup et cité des exemples dans divers travaux. En voici d'autres.

Une femme m'est envoyée avec le diagnostic de « transformation probable d'un ulcère datant de douze ans ». Or, elle présente bien en effet, depuis douze ans, des crises douloureuses, mais celles-ci durent deux ou trois jours, siègent dans l'hypocondre droit, surviennent souvent au moment des règles ; l'état général est bon, l'appétit conservé. Trois mois avant de me voir, la malade se met à souffrir, tous les jours maintenant, de son estomac ; elle vomit, maigrit, pâlit, perd l'appétit. Il s'agit donc évidemment d'une vieille histoire vésiculaire et de troubles gastriques tout récents : les radios que je vous projetterai tout à l'heure montrent en effet, vous le verrez, cinq gros calculs de la vésicule et un cancer du pylore au début (fig. 16).

Ces confusions n'ont pas qu'un intérêt théorique, elles peuvent avoir de redoutables conséquences. Vous allez le voir. Un homme de quarante-six ans entre dans un service ; l'externe prend une observation d'après laquelle le patient

souffre de l'estomac depuis quelques années, présente des périodes de douleurs tardives avec rémissions complètes; on a même opéré d'appendicite, les douleurs ont néanmoins repris. La radiographie montre une niche.

Tout semble donc mener au diagnostic d'ulcère; on opère et l'on fait une gastro-entérostomie. Huit mois après, on m'envoie le malade avec un énorme cancer de l'estomac.

Or, voici l'histoire telle qu'elle s'est en réalité passée. Cet homme a en effet eu des douleurs tardives, deux à trois ans avant sa première opération ; mais ces douleurs n'étaient pas épigastriques, elles siégeaient dans la fosse iliaque droite ; elles n'étaient pas périodiques, mais quotidiennes, et tout cela s'est terminé par une crise d'appendicite aiguë opérée, après laquelle le malade est resté bien pendant dix mois. Ensuite a commencé une seconde histoire de gêne épigastrique tardive, de vomissements d'eau claire, d'amaigrissement de 7 kilogrammes, et les radios que j'ai pu voir montraient bien en effet une niche, mais une niche en plateau typique. Il n'y avait donc pas un ulcère depuis trois ans, récemment transformé, mais un cancer depuis cinq mois chez un ancien dyspeptique appendiculaire. Le diagnostic erroné est venu d'une histoire clinique mal prise et le malade en est mort.

***

Peut-on joindre à ces impressions cliniques et radiologiques des appuis plus fermes fournis par le laboratoire ? Là non plus, nous n'avons que des probabilités.

La recherche des hémorragies occultes est plus souvent et plus longuement positive dans le cancer ; mais cette persistance n'est que le reflet du caractère essentiel clinique de persistance. Et d'ailleurs, ce même signe peut s'observer dans un ulcère qui dure et, enfin, la recherche peut être négative dans l'ulcère et dans le cancer.

L'examen du liquide gastrique n'a pas, dans ces formes, l'importance qu'on lui attribue. Si la constatation d'une achlorhydrie donne une note cancéreuse très importante, elle n'est pas pathognomonique; surtout elle n'est pas de règle. Au contraire, dans ces transformations d'ulcères et dans les cancers ulcériformes, la chlorhydrie peut persister normale très longtemps, même avec l'histidine, et l'on commettrait une lourde erreur en fondant sur elle un diagnostic de bénignité.

Quant à toutes les réponses de laboratoire tirées de l'examen du sang, des urines, il n'y en a pas qui soient pathognomoniques. Elles aussi ne font qu'ajouter une impression. Je ne dis pas que ce soit peu et qu'il faille s'en priver. Mais on doit les interpréter avec mesure.

***

Toutes ces discussions fondées sur des nuances ont-elles de l'intérêt ? On pourrait soutenir que non: en cas de doute, il n'y a qu'à opérer et, si le chirurgien trouve un cancer, il l'enlève.

Malheureusement on ne peut pas, même à l'opération, en voyant, en palpant la lésion, trancher le diagnostic. En principe, l'estomac ulcéreux rouge vif, avec ses ganglions rouges et mous, ses plis radiés attirés vers la lésion, sa petite courbure rétractée, s'oppose bien à l'estomac cancéreux, blanc, à sa congestion veineuse bleue, à ses petits ganglions durs, à l'absence de réaction scléreuse.

Mais ce sont là des caractères de lésions déjà évoluées. En fait, les chirurgiens les plus experts se trompent dans leur appréciation. Dans un article récent de la *Mayo Clinic*, l'un des plus habitués à la chirurgie gastrique, comparant son impression lors de l'opération aux résultats de l'examen histologique, nous dit qu'il eût, sur 130 cancers, porté 20 fois le diagnostic d'ulcère.

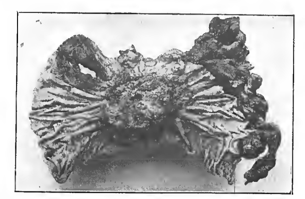
A plusieurs reprises, j'ai insisté à propos de l'ulcère duodénal sur ce fait qu'un ulcère dûment diagnostiqué pouvait ne pas être vu ni senti par le chirurgien et que, pour la conduite à tenir, c'est avant l'opération, d'après la clinique et la radiologie, qu'on doit, d'un commun accord, décider de la marche à suivre. Je crois qu'il faut agir de même ici. C'est *avant* l'opération, d'après toutes les impressions cumulées, que l'on doit savoir ce que l'on fera ; et surtout je crois dangereux, avec une histoire suspecte, des images suspectes, de laisser au dernier moment la lésion en place parce qu'elle *a l'air* d'être bénigne.

***

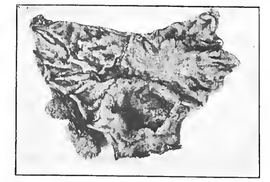
Est-ce qu'en appliquant toutes ces règles on ne se trompera jamais ? Certes non.

Dans des lésions où, pour agir à temps, il *faut* ne pas avoir de signes de certitude, nous donnons au malade le bénéfice du *préjugé défavorable.*

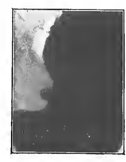
On enlèvera bien de temps en temps des ulcères qui auraient guéri par simple gastro-entérostomie, mais du moins on ne verra pas se dérouler de ces histoires lamentables dont je vous ai présenté quelques-unes.



Type de cancer donnant la niche en plateau (fig. 1).



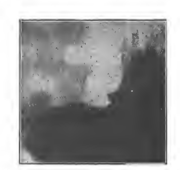
Type de cancer donnant la niche cancéreuse ulcériforme (fig. 2).





Une niche non suspecte disparaît après la poussée (fig. 3 et 4).



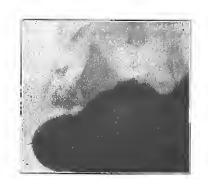


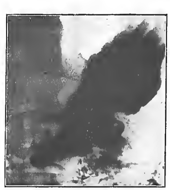
Une niche qui diminue considérablement de taille par le traitement médical donne une impression rassurante (fig. 5 et 6).



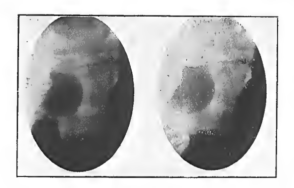


Même une énorme niche irrégulière peut disparaître après gastro-entérostomie, si elle n'est pas cancéreuse (fig. 7 et 8).

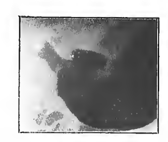




Cancer ulcériforme pris pour un ulcère. En 10, la niche a disparu et une lacune cancéreuse typique la remplace (fig. 9 et 10).

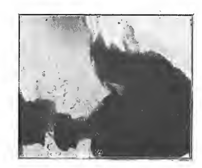


Niche en plateau (fig. 11).

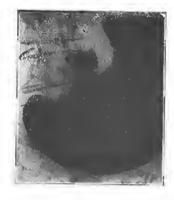


La même, quelques mois plus tard (fig. 12).

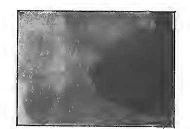




Niche en plateau. Sa raideur lui fait prendre en bloc des inclinaisons différentes selon les ondes ou la position de l'estomac (fig. 13 et 14).



Évolution cancéreuse de la niche des figures 13 et 14 (fig. 15).



Un des types d'erreur d'interprétation. Une histoire de lithiase biliaire ancienne (calculs) fait prendre un cancer du pylore (lacune) récent pour un vieil ulcère transformé (fig. 16).

VALEUR DE LA RÉACTION MYASTHÉNIQUE

PAR MM.

COSTEDOAT et AUJALEU

I. — La réaction myasthénique.

Historique. — Pour les premiers auteurs qui étudièrent la myasthénie grave, syndrome d'Erb-Goldflamm, les réactions électriques des muscles restaient normales au cours de cette maladie. C'est ainsi que lorsqu'il décrivit ses trois premiers cas en 1878, au Congrès de médecine de Wiesbaden, Erb ne signala rien à ce sujet. Un peu plus tard, en 1887, Oppenheim puis, en 1892, Hoppe, notaient encore l'absence de troubles des réactions électriques.

C'est seulement en 1895 que Jolly fit connaître qu'il existait dans la myasthénie grave une réaction électrique spéciale qu'il appela réaction myasthénique et qu'il considéra comme spécifique.

En réalité, cette réaction d'épuisement, comme on l'appelle encore, n'était pas à proprement parler une découverte. Brenner, puis Benedikt et Erb, avaient déjà constaté sa présence dans diverses affections : poliomyélite, hémiplégie, maladie de Parkinson.

A la suite de Jolly, plusieurs auteurs étudièrent à leur tour la réaction myasthénique. Certains émirent des doutes sur sa spécificité.

En 1925, Bourguignon se mit à pratiquer des mesures de chronaxie dans des cas de myasthénie. Cette méthode a paru présenter de tels avantages sur la précédente que l'on considère actuellement la réaction myasthénique avec moins de faveur qu'auparavant.

La réaction myasthénique. — Chez un sujet normal, lorsqu'on excite à des intervalles de temps très rapprochés un muscle ou son nerf moteur à l'aide d'un courant électrique, on constate que la hauteur des contractions reste constante malgré le renouvellement fréquent et prolongé des excitations, aussi longtemps du moins qu'on ne fait pas produire au muscle un travail mécanique, c'est-à-dire qu'on ne lui fait pas déplacer ses points d'insertion. Bourguignon a même montré que, dans ces conditions, on pouvait tétaniser le muscle pendant une heure sans modifier ni ses contractions ni sa chronaxie, mais que s'il effectue un travail mécanique, ses contractions deviennent moins hautes et plus lentes et sa chronaxie augmente. Chez le myasthénique, la fatigue — et ses manifestations électromyographiques — survient, dans un grand nombre de cas, beaucoup plus rapidement et sans même que le muscle ait effectué un travail extérieur.

La réaction myasthénique est caractérisée par le fait que, pour une même intensité de courant, les contractions musculaires produites par des excitations électriques rapprochées diminuent rapidement d'ampleur et de durée, et par ceci que, lorsqu'elles ont disparu, il faut attendre un certain temps pour que les excitations redeviennent efficaces.

On peut employer le courant galvanique pour cette recherche : il suffit de renouveler les excitations à de courts intervalles. Mais la méthode de choix est celle qui utilise le courant faradique tétanisant. Bourguignon conseille d'employer la technique suivante : on détermine l'intensité nécessaire et suffisante pour obtenir une contraction musculaire (seuil de l'excitabilité), puis on augmente légèrement cette intensité et on laisse passer le courant tétanisant, soit sans l'interrompre, soit en l'interrompant périodiquement.

La réaction myasthénique est d'autant plus marquée que le temps qui s'écoule entre le début des excitations électriques et le moment où le muscle tétanisé commence à s'affaisser est plus court et que le délai nécessaire au retour de la contractilité après relâchement complet du muscle est plus long. Lorsque la réaction est très marquée, il suffit parfois de quelques excitations renouvelées à quelques secondes d'intervalle pour que l'épuisement apparaisse. Lorsqu'elle l'est moyennement, l'épuisement se produit entre deux et trois minutes. Un muscle qui reste encore en état de tétanos au bout de cinq minutes ne présente pas la réaction myasthénique.

Cette recherche n'est concluante que si diverses causes d'erreur ont été évitées ; ces causes d'erreur sont en particulier les suivantes :

Il ne faut pas, lorsqu'on se sert du courant galvanique, que l'intervalle de temps qui sépare les excitations successives soit supérieur au délai qui suffit à un muscle atteint de myasthénie pour se reconstituer ; or ce délai peut ne pas même atteindre une seconde ;

La durée insuffisante de l'épreuve ;

Les déplacements involontaires de l'électrode au cours de l'expérience. Lorsque l'électrode n'est pas maintenue dans une position rigoureusement fixe, ce ne sont plus en effet les mêmes fibres musculaires qui sont excitées ; par suite, celles qui, sous l'action du courant, commençaient à ne plus réagir, recouvrent leur excitabilité. Dans ces conditions, tel muscle malade qui, si les mêmes fibres avaient été continuellement excitées, aurait été

considéré comme présentant la réaction myasthénique, sèmble à tort normal.

Il est superflu de rappeler que la réaction myasthénique et la réaction de dégénérescence sont très différentes l'une de l'autre puisque, comme on le sait, celle-ci se caractérise par une diminution ou une disparition de l'excitabilité du nerf aux courants faradique ou galvanique, une diminution ou une disparition de l'excitabilité du muscle au courant faradique, une contraction lente et traînante du muscle excité par le courant galvanique, une inversion de la formule habituelle. Pourtant, Marey, Reutenberg et quelques auteurs à leur suite, ont admis que la réaction de Jolly pouvait se voir dans la période de début de la dégénérescence du muscle, avant que la réaction de dégénérescence soit manifeste.

Production artificielle de la réaction myasthénique. — On sait combien la pathogénie de la myasthénie d'Erb-Goldflamm est encore obscure et combien sont diverses les hypothèses et les théories que l'on a émises à ce sujet. Plusieurs auteurs ont cherché à vérifier le bien fondé de certaines des explications proposées en réalisant artificiellement chez un animal ou chez un sujet sain le trouble qu'ils croyaient être à la base de la myasthénie.

C'est ainsi que l'on est parvenu, sinon à créer une myasthénie complète, du moins à réaliser les conditions dans lesquelles la réaction myasthénique apparaît.

Huet a montré qu'en comprimant modérément un membre avec la bande d'Esmarch de manière à gêner la circulation veineuse sans interrompre pour cela le cours du sang dans les artères, la réaction pouvait déjà s'observer au bout de cinq minutes.

Marinesco, qui soutient l'origine endocrino-sympathique du syndrome d'Erb-Goldflamm, s'est beaucoup occupé des modifications vasomotrices et circulatoires que l'on constate lorsque les muscles atteints de myasthénie se contractent, et a confirmé les expériences de Huet. Il a également vu que si l'on appliquait la bande d'Esmarch de façon à provoquer une ischémie aussi complète que possible d'un membre et si l'on excitait un muscle de ce membre, les contractions vives que l'on obtenait d'abord ne tardaient pas à s'affaiblir. En une dizaine de minutes, le biceps devient ainsi complètement inexcitable. Un muscle dans lequel la circulation du sang se fait mal présente donc au bout de peu de temps la réaction d'épuisement.

Nous avons de notre côté recherché si, en détruisant le glycogène des muscles de la vie de relation, on ne pouvait pas faire apparaître chez l'animal des symptômes cliniques et électriques de myasthénie. Nous avons observé des réactions myasthéniques très nettes chez des lapins traités par des injections de phlorizine, substance qui fait disparaître le glycogène des muscles. Il est par conséquent possible de produire cette réaction, non seulement en anémiant le muscle, mais encore en modifiant sa teneur en glucides.

C'est aussi en voulant vérifier une hypothèse pathogénique que Parhon et Goldstein ont provoqué l'apparition de la réaction de Jolly chez le chien. Ils avaient noté que la calcémie des myasthéniques était très souvent notablement augmentée. Ils ont alors injecté de l'extrait de parathyroïde à des chiens, de manière à réaliser une hypercalcémie semblable à celle qu'ils avaient observée chez leurs malades. Sur 8 chiens, 2 présentèrent une réaction de Jolly très nette.

II. — Valeur sémiologique de la réaction d'épuisement.

Sa fréquence dans la myasthénie grave. — Jolly pensait que la réaction d'épuisement était spéciale à la myasthénie et se rencontrait dans tous les cas de cette maladie. Une observation plus étendue a montré à Spiller qu'il n'en était rien et qu'elle faisait défaut chez des sujets atteints certainement de myasthénie grave.

Oppenheim, qui lui avait accordé une très grande valeur dans la première édition de son *Traité d'électrologie*, fit passer dans les autres éditions ce symptôme au second plan.

Grocco, Oulmont et Baudoin, Lannois, Klippel, Raymond, Souques et Mignot, Van Pee, Bourgeois ont publié la relation de cas de myasthénie grave dans lesquels ils ne l'avaient pas observée. Il en était de même dans la moitié des observations de Fontanel, mais c'est seulement chez un seul des sujets qui ont servi de base à la thèse de Larget-Piet qu'elle n'a pas été trouvée. Dans de nombreuses observations elle n'est pas mentionnée, ce qui donne à penser, ou qu'elle n'a pas été recherchée, ou qu'elle était absente.

Nous n'avons pu nous-mêmes la mettre en évidence chez le malade au sujet duquel nous avons fait les recherches résumées ci-dessus.

La fréquence de la réaction myasthénique au cours de cette affection est évaluée différemment par les neurologistes. On lit dans la thèse de Bourgeois, inspirée par Bourguignon, que la réaction d'épuisement s'observe dans la grande majorité des cas, pourvu qu'on la recherche avec une bonne technique. Sur les six malades dont l'observation

est publiée dans ce travail, trois la présentaient ; elle faisait défaut chez deux malades; rien n'est signalé à son sujet pour le dernier. Il s'agissait chaque fois de myasthénie grave. Deux des sujets du premier groupe sont morts, le troisième a guéri. Un de ceux du second groupe a guéri, l'état de l'autre est devenu chronique sans tendre à l'amélioration.

Il ne semble donc, on vient de le voir, exister aucune relation constante entre la gravité de la myasthénie et l'intensité ou même seulement la présence de la réaction.

Bien plus, on a fait remarquer que ce n'étaient pas nécessairement les muscles en apparence les plus atteints qui présentaient les réactions les plus marquées. Bourguignon explique d'une manière ingénieuse ce fait surprenant. Toutes les fibres d'un muscle malade ne sont pas touchées également ; certaines restent épargnées. Dès qu'on applique le courant, les fibres malades épuisent très vite leur contractilité. Un observateur qui ne ferait pas grande attention à ce qui se passe dès le début de la recherche, pourrait bien ne pas remarquer le changement survenu, et comme les fibres restantes sont saines et conservent longtemps leur contractilité sans manifester de signes d'épuisement, il pourrait à tort croire que la réaction myasthénique fait défaut. En revanche, lorsque le muscle est peu atteint, les fibres malades résistent plus longtemps, et quand elles finissent par céder, tardivement, on le remarque.

Sa présence dans d'autres maladies. — Certaines affections tout à fait différentes de la myasthénie grave s'accompagnent parfois d'une réaction d'épuisement qui prend naissance par un mécanisme qui nous échappe encore.

a. **Affections neurologiques.** — On a recherché la réaction de Jolly dans les myopathies, mais, à l'inverse de la réaction myotonique qui, elle, n'est pas rare dans ces états, on ne l'y a trouvée qu'exceptionnellement. Peut-être s'agissait-il dans ces cas de cette forme clinique très particulière de la myasthénie où l'on constate de l'atrophie musculaire.

Kramm a publié l'observation d'un cas de paralysie diphtérique avec réaction d'épuisement. Le malade de Prandi avait une névrite post-typhoïdique.

L'atteinte des cellules de la corne antérieure de la moelle peut également lui donner naissance. Jolly, Kollaritz, Benedickt, Erb, l'ont trouvée en explorant, d'une part des muscles atrophiés par un processus de sclérose latérale amyotrophique, d'autre part des muscles qui, après avoir été lésés du fait d'une poliomyélite antérieure aiguë, avaient recouvré leur volume primitif.

Le malade de Van Bogaërt et Van den Brœck avait une sclérose latérale amyotrophique, mais il présentait aussi des signes cliniques et électriques de myasthénie au niveau de certains muscles. Sa maladie évolua pourtant comme une sclérose latérale amyotrophique véritable.

Marey et Reutenberg ont observé la réaction d'épuisement sur des muscles en voie de dégénérescence progressive. Ils admettent qu'elle peut être un des premiers signes électriques de la déchéance d'un muscle.

Erb l'a signalée chez un hémiplégique, Kollaritz chez un tabétique et chez un sujet atteint d'une tumeur du cervelet.

Mais c'est surtout au cours de l'encéphalite épidémique que peuvent survenir des signes de myasthénie, cliniques et électriques, sans qu'il s'agisse pour autant d'un syndrome d'Erb-Goldflamm à proprement parler. Il n'est pas rare de constater une fatigabilité anormale au cours de l'encéphalite épidémique et de ses séquelles (Saiuton, Schulman, Napper et Hesnard, Guillain et Alajouanine), mais dans certains cas ces signes sont assez marqués pour que l'on ait individualisé une forme myasthénique de la maladie. Ces faits se classent en deux catégories :

ceux dans lesquels les signes cliniques de myasthénie existent seuls, la réaction de Jolly faisant défaut (Grossmann, Higier en 1922 ; Guillain, Alajouanine et Kalt en 1925 ; Wimmer et Vedmand) ;

ceux dans lesquels la réaction de Jolly est présente [Sarbo (1921), Paulian (1923), Wimmer et Vedmand (1926), Keschner et Strauss (1926), Mac Alpine (1929)]. Dans tous ces cas, la maladie en cause était l'encéphalite épidémique à forme oculo-léthargique. La première observation du mémoire de Wimmer et Vedmand est particulièrement intéressante. L'encéphalite débuta par ses signes habituels : troubles oculaires, hypersomnie, et ce n'et t qu'ensuite qu'apparut une myasthénie intense, accompagnée d'une réaction de Jolly ; un peu plus tard celle-ci fit place à une réaction de dégénérescence ébauchée, puis le syndrome myasthénique disparut et il ne resta plus en définitive qu'une importaute atrophie musculaire.

b. **Psychonévroses.** — A une époque déjà ancienne, antérieure en tout cas à celle où Babinski publia ses travaux sur l'hystérie, divers auteurs mentionnèrent la présence d'une réaction myasthénique chez des sujets qu'ils considéraient comme atteints d'une simple psychonévrose : neurasthénie et hystérie traumatiques (Alberto

Salman), neurasthénie traumatique (Mongazzi). Flora avait même soutenu en 1899 qu'en cas de paralysie hystérique, on pouvait transférer d'un membre à l'autre, par simple suggestion, paralysie et réaction myasthénique. Médéa (de Milan) avait fait des observations analogues. Mais Starre (de Philadelphie) s'est élevé au Congrès de Londres de 1913 contre ces assertions, n'admettant pas que la réaction myasthénique pût s'observer du fait d'une névrose traumatique pure.

c. **Insuffisances glandulaires et états divers.** — La myasthénie, on le sait, est considérée par certains comme un état lié pour une grande part à une insuffisance surrénale ; on comprend par suite que la réaction de Jolly ait été cherchée chez des addisoniens.

En 1920, Pierre Marie publia une observation d'insuffisance surrénale, qui fut d'ailleurs guérie par l'opothérapie, et au cours de laquelle la réaction myasthénique fut des plus nette. On a confirmé la réalité de ce fait de différents côtés.

Dans son mémoire, Oppenheim cite plusieurs cas de syndrome myopathique associé à une maladie de Basedow. Des constatations analogues ont été faites depuis chez des malades atteints d'hyperthyroïdie (Kollaritz, Brissaud et Bauer, Boudon, Delbecque et Van Bogaert).

Mais certaines intoxications à la suite desquelles on a observé des signes cliniques de myasthénie ne se sont pas accompagnées pour autant d'une modification des réactions électriques : nous faisons allusion en particulier au cas d'azotémie aiguë à forme de myasthénie grave rapporté par Boidin et Trotain et aux deux cas de syndrome myasthénique consécutif à une intoxication par des gaz de combat publiés par Harvier en 1920.

Signalons enfin qu'Oppenheim a trouvé la réaction d'épuisement chez des sujets qui paraissaient cliniquement tout à fait sains (jeunes recrues).

Conclusions.

La réaction d'épuisement, encore appelée réaction myasthénique depuis les travaux de Jolly (1895), se rencontre fréquemment au cours de la myasthénie grave, syndrome d'Erb-Goldflamm, mais elle peut faire défaut, même dans les cas graves.

En revanche elle s'observe, et cela d'une manière qui n'est pas exceptionnelle, dans d'autres maladies qui lèsent le système nerveux ou les glandes endocrines, dans l'encéphalite épidémique en particulier.

On peut en provoquer expérimentalement l'apparition chez des sujets ou des animaux sains, en modifiant les conditions de nutrition des muscles (anémie, hyperémie passive, soustraction du glycogène, augmentation de la calcémie).

Bibliographie.

BÉRIEL et LESBROC, Myasthénie et encéphalite (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 4 mai 1926).

BOIDIN et TROTAIN, Azotémie à forme de myasthénie grave (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 14 avril 1916, p. 585).

BOUDON, La myasthénie grave. Thèse Paris, 1909.

BOURGEOIS, Contribution à l'étude de la myasthénie. Th. Paris, 1929.

BRISSAUD et BAUER, Syndrome de Basedow compliqué d'une paralysie bulbo-spinale asthénique (*Soc. de neurologie*, 1er décembre 1904).

CHARPENTIER, Myasthénie bulbo-spinale chez un tabétique. Guérison de l'asthénie (*Soc. de neurologie*, 8 novembre 1906).

CLAUDE et VINCENT, Un cas de myasthénie bulbo-spinale avec atrophie musculaire localisée et phénomènes se rattachant peut-être à une insuffisance surrénale (*Soc. de neurologie*, 2 juillet 1908, 3 décembre 1908).

CLAUDE et VERDUN, Asthénie musculaire grave paralytique après infection cutanée staphylococcique guérie par l'opothérapie surrénalo-hypophysaire (*Soc. de neurologie*, 7 juillet 1910).

COSTEDOAT et AUJALEU, Myasthénie et glucides (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 26 octobre 1934).

DELBECQUE et VAN BOGAERT, Atrophie musculaire diffuse et progressive avec phénomènes myasthéniques et syndrome d'insuffisance thyro-surréno-génitale (*Journal de neurol. et de psych.*, novembre 1925; *Revue neurol.*, 1926, p. 507).

ERB, *Arch. für Psych.*, 1879, vol. IX, p. 336.

FLORA, *Accademia medico-fisica Fiorentina*, 3 mai 1899.

FONTANEL, Observation inédite d'asthénie motrice bulbo-spinale. Th. Lyon, 1905.

GALLAVARDIN, GRAVIER et BOCCA, Sur un cas d'asthénie bulbo-spinale (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 15 novembre 1921).

GROCCO, Deux cas de maladie d'Erb (*Arch. ital. di clin. med.*, 1896, p. 2).

GROSSMANN, Encéphalite épidémique simulant la myasthénie grave (*Journal of nerv. and mental diseases*, 1922, p. 33).

GUILLAIN, ALAJOUANINE et KALT, La forme myasthénique de l'encéphalite prolongée (*Revue neurologique*, 1926, p. 39).

Mlle HASSENBERG, Contribution à l'étude pathogénique de la myasthénie. Th. Montpellier, 1931-32.

HARVIER, Syndromes myasthéniques consécutifs aux intoxications par les gaz de combat (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 avril 1920, p. 536).

HIGIER, *Deutsche Zeitschrift für Nerv.*, 1922, vol. 75, p. 250.

HOPPE, *Berliner klinische Wochenschrift*, 1892.

JOLLY, Ueber Myasthenia gravis pseudo-paralytica (*Berliner kl. Wochenschrift*, 1895).

KESCHNER, MOSES et STRAUSS, Myasthenia gravis (*Arch. Neurol. und Psych.*, mars 1927).

KLIPPEL et VILLARET, Asthénie et atrophie myopathiques (*Arch. gén. de médecine*, 1906, n° 7).

KOLLARITZ, *Deutsche Archiv für kl. Med.*, 1902, p. 161.

KRAMER, La réaction myasthénique pendant une para-

lysie post-diphtérique (*Neurol. Zentralblatt.*, 1918, p. 95).

LARGET-PIET, Contribution à l'étude du syndrome d'Erb-Goldflamm. Th. Paris, 1924.

LARUELLE, Syndromes myasthénique et basedowien associés (*Soc. belge de neurologie*, 27 novembre 1926).

MAC-ALPINE DOUGLAS, Une forme de myasthénie avec atteinte du système nerveux central (*Brain*, 1929, p. 6).

PIERRE MARIE, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1920.

MARINESCO, Nouvelle contribution à la pathogénie de la myasthénie (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 mai 1925 et 12 novembre 1925; *Bull. de l'Ac. de méd.*, 1925).

MARINESCO, SAGER et KREINDER, Myasthénie et troubles végétatifs (*Bull. Ac. de méd.*, 21 janvier 1930).

MONGAZZI, La réaction myasthénique dans la neurasthénie traumatique (*Revue neurol.*, 1907, p. 751).

OULONT et BAUDOIN, Paralysie bulbo-spinale asthénique (*Soc. neurol.*, 6 avril 1905 ; *Revue neurol.*, 1905, p. 452).

PARHON, Hypercalcémie et myasthénie (*Revue neurol.*, 1925, p. 166).

PARHON, Rapports de la myasthénie, de l'hypercalcémie et de l'hyperparathyroïdie (*Revue neurol.*, 1926, p. 610).

PAULIAN, Considérations étiologiques sur la myasthénie et ses relations avec l'encéphalite épidémique (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 16 novembre 1933).

PRANDI, Syndrome myasthémique post-typhoïdique (*Gaz. degli ospedali e delle cliniche*, 13 janvier 1917).

RAYMOND et ALQUIER, Un cas d'asthénie motrice bulbo-spinale (*Arch. de méd. expérim.*, 1905, p. 409).

SALMON, La réaction de Jolly (*Il Policlinico*, avril 1907, p. 157 ; in *Revue neurol.*, 1907, p. 951).

SCHAEFFER, Sclérose en plaques avec syndrome de Pariuaud et symptômes myasthéniques (*Presse méd.*, 20 mai 1933).

SOUQUES et MIGNOT, Myasthénie avec troubles psychiques et sensitivo-sensoriels (*Soc. neurol.*, 4 décembre 1913).

VAN BOGAERT et VAN DEN BRŒCK, Sclérose latérale amyotrophique ou myasthénie bulbo-spinale (*Journal de neurol. et psychiatrie*, juin 1929, nº 6).

VAN PEE, La réaction myasthénique de Jolly (*Rivista d'electrologia e radiologia medica*).

WIMMER et VEDMAND, Le syndrome myasthénique dans l'encéphalite épidémique chronique (*Revue neurol.*, 1926, p. 368).

A PROPOS D'UN CAS DE GANGLION DE TROISIER

PAR

G. FAROY et **Jean FERROIR**

La rareté du ganglion de Troisier nous incite à publier l'histoire d'une malade qui est venue mourir dans notre service à l'hôpital Bichat.

Vers le 1er octobre 1933 la malade, Mme Louise P..., trente-neuf ans, se mit à présenter des douleurs épigastriques, continues, avec des exacerbations tardives quatre à cinq heures après les repas, calmées par un vomissement alimentaire ou bilieux. En même temps elle perdit l'appétit et rapidement maigrit d'une façon considérable.

Elle entra le 29 décembre 1933 à l'hôpital Lariboisière dans le service du Dr Cadenat, qui découvrit dans la région sus-ombilicale, à gauche de la ligne médiane, une tumeur régulière.

La radioscopie montra une encoche permanente de contours nets, déformant la grande courbure de l'estomac au niveau de la région antrale.

Le diagnostic de néoplasme gastrique fut porté. A l'intervention, on retrouva la masse perçue cliniquement; elle était formée aux dépens de la paroi pylorique et surtout de volumineux ganglions très durs.

Vu l'adhérence au pancréas et l'extension du cancer, une gastro-entérostomie trans-mésocolique put seule être pratiquée.

La malade cessa alors de souffrir et reprit même un peu de poids, mais, quatre mois après, les douleurs reprirent et devinrent constantes, les vomissements réapparurent, l'amaigrissement s'accentua rapidement et le 24 juillet 1934 la malade vint nous consulter à l'hôpital Bichat.

Elle présentait alors à l'examen une masse épigastrique très dure, bien limitée en bas, mais adhérente au foie dont elle ne pouvait être séparée et dont elle suivait la mobilité dans les mouvements respiratoires.

En outre, nous avons constaté un signe que l'un de nous avait presque vainement cherché dans plusieurs centaines de cas de néoplasmes gastriques : l'existence, dans le creux sus-claviculaire gauche, d'une masse de la grosseur d'un œuf de pigeon qui repoussait les tendons d'insertion du sterno-cléido-mastoïdien.

Cette masse était très dure, de consistance ligneuse, absolument indolente.

Elle était certainement ganglionnaire, et si l'examen histologique confirmait sa nature néoplasique, nous étions en présence d'un ganglion de Troisier.

Or la malade était à ce moment dans un état de cachexie avancée ; les douleurs très vives la condamnèrent bientôt à la morphine ; les vomissements étaient quotidiens malgré toutes les médications employées.

Le foie augmentait de volume d'un examen à l'autre ; sa face antérieure très dure était bosselée et irrégulière ; sa palpation réveillait des douleurs. Bientôt il atteignit et même dépassa l'ombilic. A partir du 15 septembre cependant les douleurs devinrent moins vives, les vomissements moins fréquents et la malade mourut presque subitement le 6 octobre.

A l'autopsie nous avons constaté l'existence d'une tumeur volumineuse adhérente au foie et au pancréas,

comprenant toute la région pylorique, et des masses ganglionnaires très importantes sur la petite et la grande courbure.

Le foie était marronné et bourré de noyaux néoplasiques secondaires.

Quant à l'adénopathie sus-claviculaire, elle était formée par une masse très dure, régulière, peu adhérente, d'aspect néoplasique.

A l'examen histologique, la tumeur gastrique est constituée par un épithélioma cylindrique glandulaire, tubulé et lobulé.

Le ganglion sus-claviculaire est envahi par la même néoformation dans sa presque totalité.

Il s'agissait donc bien d'un ganglion de Troisier. Cette adénopathie sus-claviculaire, généralement gauche, métastatique des cancers de l'estomac fut signalée par Virchow, Hénoch, Oppolzer, et en France par Troisier.

Ce signe devint classique et l'usage fit donner au ganglion sus-claviculaire cancéreux le nom de ganglion de Troisier. Il semble qu'à cette époque on ait donné une beaucoup trop grande importance à ce signe. Aussi Soupault et Labbé, Charbonnel, Nard, Faroy et Worms, Chauvenet et Langlois esquissèrent-ils une réaction pour limiter la valeur diagnostique du symptôme.

Sur sa fréquence tous les auteurs sont d'accord aujourd'hui pour en faire non pas un signe d'exception, mais de grande exception.

Au cours de notre pratique gastro-entérologique, sur plusieurs centaines de cas de néoplasmes gastriques, nous n'avons rencontré que trois fois une adénopathie sus-claviculaire, l'une chez un homme âgé présentant une grosse masse pylorique; la seconde chez une femme avec carcinome généralisé (peau, péritoine, plèvre) d'origine gastrique, encore que dans ces deux cas nous n'ayons pu pratiquer d'examen histologique ; la troisième dans notre observation actuelle ; c'est le seul cas où nous puissions affirmer qu'il s'agit d'un ganglion de Troisier.

En 1925, l'un de nous avec Worms citait la statistique de Lœper : elle ne montrait que 4 cas d'adénopathie sus-claviculaire. Deux fois d'ailleurs les ganglions n'étaient perceptibles que confusément pendant la vie.

Les statistiques plus anciennes sont conformes à la nôtre : Gussenbauer et Von Winiwater sur 903 autopsies ne trouvent que cinq adénopathies cervicales.

Charcot dit n'en avoir jamais vu, quoiqu'il les ait cherchées systématiquement.

Palmer, sur 435 cancers de l'abdomen, dont 307 de l'estomac, n'a observé que 17 adénopathies cervicales.

Soupault et Labbé, sur 60 cancers abdominaux, ne l'ont trouvée que 6 fois ; nous reviendrons plus loin sur cette statistique qui ne comportait en réalité qu'un ganglion cancéreux.

Dans quelles conditions survient cette adénopathie ? Est-ce un signe précoce, avant-coureur des signes cliniques ? Bien au contraire, c'est un signe tardif, ne précédant souvent la mort que de quelques semaines.

Il en est ainsi dans nos cas, dans ceux de Lœper, dans presque toutes les observations de Troisier, Jaccoud, Girode, Lancereaux, Netter, Menetrier.

C'est tout à fait exceptionnellement que Troisier et Cornil ont pu voir un ganglion néoplasique survenir, l'un deux ans, l'autre six mois avant la terminaison fatale.

Quelle valeur a la constatation de ganglions sus-claviculaires chez un malade suspect de néoplasie gastrique ?

Nous pouvons dire qu'en règle elle n'en a aucune. En effet, elle est le plus souvent très tardive, à une période où le néoplasme gastrique a toute chance d'avoir fait sa preuve.

Dans notre cas elle est survenue plusieurs mois après une opération qui n'avait elle-même été faite qu'après perception, au palper de l'abdomen, d'une tumeur très étendue.

Sur les deux cas de Lœper, dans lesquels la perception d'une adénopathie était nette, un seul n'était pas accompagné d'une tumeur gastrique perceptible.

Peut-on encore conclure, comme Rousseau dans sa thèse en 1895, que dans les cas douteux, quand on trouve l'adénopathie avec tous ses caractères cliniques (masse unique de consistance ligneuse, mobile, indolente, non adhérente à la peau), elle constitue un signe pathognomonique permettant d'affirmer le diagnostic de néoplasie gastrique ?

Certainement non; une telle conception a pu faire porter à tort le diagnostic de cancer de l'estomac alors qu'il s'agissait d'adénopathie tuberculeuse avec troubles digestifs, comme l'ont montré les observations de Jaccoud, Achard, Fernet, Catrin, Girode.

Dans un cas de Mathieu, il s'agissait d'une adénopathie syphilitique associée à des symptômes dyspeptiques qui cédèrent eux aussi au traitement spécifique; dans un autre cas il s'agissait d'un ulcère simple.

Dans d'autres circonstances, un cancer de l'estomac peut s'accompagner d'une adénopathie sus-claviculaire inflammatoire ou tuberculeuse, et dans les six cas d'adénopathie sus-claviculaire rapportés dans la statistique de Soupault et Labbé chez des néoplasiques, un seul fut reconnu histologiquement cancéreux.

Pratiquement, le ganglion de Troisier n'a donc qu'un intérêt diagnostique bien réduit, surtout tant qu'un examen histologique n'a pas été pratiqué après biopsie.

Quelle est sa valeur pronostique ? Elle est beaucoup plus nette, car, nous l'avons vu, la constatation d'un ganglion de Troisier est en règle très tardive et, sauf le cas de Cornil, elle a toujours été suivie de la mort en quelques mois et plus souvent en quelques semaines.

Que l'adénopathie néoplasique soit due à une embolie ou à une lymphangite cancéreuse progressant par la voie du canal thoracique ou de la chaîne mammaire interne, c'est toujours un signe d'une incontestable gravité, un signe de propagation à distance, de généralisation, et même s'il s'agit d'une embolie cancéreuse, celle-ci a bien peu de chance d'être unique.

D'ailleurs elle est dans presque toutes les observations accompagnée de signes de cachexie tels, que la constatation du ganglion de Troisier ne peut plus guère assombrir le pronostic.

En somme, comme le disait déjà l'un de nous dans une publication antérieure, le ganglion de Troisier est rare et d'apparition tardive ; c'est de plus un signe de propagation ou de métastase de la tumeur, interdisant toute tentative opératoire curative.

D'autre part, l'existence d'une adénopathie sus-claviculaire présentant tous les caractères cliniques du ganglion de Troisier n'a rien de pathognomonique, ce qui rend sa valeur diagnostique et pronostique bien discutable.

Le diagnostic est d'ordre histologique et, tant que la biopsie n'a pas été faite, on n'a pas le droit de refuser au malade les chances que peut lui donner une opération curative.

Bibliographie.

BELIN, Thèse Paris, 1887.

CHARBONNEL, *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Bordeaux*, 1921, p. 152.

CHAUVENET, Thèse Bordeaux, 1925 ; — *Gaz. des hôp.*, 7 oct. 1925, n° 80.

FAROY et WORMS, *Progrès médical*, 27 juin 1925, n° 26.

GUSSENBAUER et VON WINIWATER, *N. York Medical Journal*, 1879.

HENOCH, *Klinik der Unterleibs Krankheiten*, 1854.

LANGLOIS, Thèse Paris, 1925.

LEUBE, *Zunssen's Handbuch*, Bd. VII, 2, p. 127.

MATHIEU, *B. et M. Soc. méd. hôp.*, 1895 et 1897.

NARD, Thèse Bordeaux, 1922.

OPPOLZER, *Wiener medizinische Wochenschrift*, 1865.

PALMER, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1910.

SOUPAULT et LABBÉ, *B. et M. Soc. méd. hôp.*, juillet 1890.

TROISIER, *Soc. méd. des hôp.*, 1886, p. 501.

ACTION DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE SUR LE SYMPATHIQUE OCULAIRE ET SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

PAR

P. BAILLIART et **Fernand LÉVY**

L'un de nous (1), après les très intéressantes expériences de Le Grand et Santenoise, a étudié l'action de l'hexaméthylène-tétramine sur le système autonome, en particulier sur le sympathique qu'il inhibe, sur le parasympathique qu'il excite.

Nous avons continué cette étude en nous limitant, d'une part au *sympathique oculaire*, en reprenant d'autre part la question de la *pression artérielle*, où l'hexaméthylène-tétramine paraît se comporter comme un hypotenseur.

I. **Phénomènes oculaires.** — Ils sont à observer au triple point de vue de la pupille, de la tension oculaire et de la circulation rétinienne.

1° *Action sur la pupille.* — Les effets ont été assez constants ; ils ont commencé à se manifester quelques minutes après l'injection. Sur un sujet dont l'hippus physiologique est normal, c'est-à-dire constitué par des mouvements alternés, à peu près égaux, de contraction et de dilatation, on voit d'abord une légère diminution du nombre des oscillations pupillaires, puis les mouvements de constriction paraissent un peu moins actifs que ceux de dilatation ; après dix minutes, l'inverse se produit : ce sont les mouvements de contraction qui l'emportent, et il s'installe un léger myosis, que nous avons vu persister pendant une demi-heure.

Ces modifications ont été observées au biomicroscope. Une bonne loupe binoculaire suffirait à les rendre évidents.

2° *Action sur la tension oculaire.* — Sur les sujets normaux, l'action faiblement hypotensive est à peu près nulle ; les variations de 1 à 2 millimètres de mercure que nous avons observées ne permettent pas, parce que trop faibles, d'affirmer une action constante sur la tension oculaire.

Chez les sujets glaucomateux, nous avons constaté presque immédiatement après, une élévation de 5 à 10 millimètres de mercure de la tension

(1) Fernand LÉVY, L'hexaméthylène-tétramine, médicament anti-infectieux, neurotrope et inhibiteur du sympathique (*L'Hygiène sociale*, 25 janvier 1935, n° 133).

oculaire ; cette hypertension passagère est suivie d'une légère chute, plus durable, de la tension. Nous avons pu ainsi utiliser le médicament dans le traitement de certains glaucomes comme adjuvant des myotiques ; nous n'avons pas eu l'occasion de l'essayer dans le glaucome aigu.

3° *Action sur la circulation rétinienne.* — Cette action est très légère ; les modifications sont à peine appréciables. Nous avons eu l'impression, immédiatement après l'injection, d'une légère contraction de l'artère centrale ; quelques minutes après, le vaisseau reprenait son calibre en apparence normal. Cependant, nous avons noté deux fois une légère élévation de la pression rétinienne, ce qui peut être une forme de vaso-dilatation.

II. **Phénomènes circulatoires.** — L'action de l'hexaméthylène tétramine sur la pression artérielle est facile à mettre en évidence. Après l'injection de 5 centimètres cubes d'une solution à 40 p. 100 (soit 2 grammes du médicament), nous avons observé les modifications suivantes de la pression artérielle.

Les effets immédiats sont négligeables : tout au plus note-t-on, cinq minutes après, une très légère diminution de l'indice oscillométrique.

Au bout d'une demi-heure, la tension commence à baisser, et la courbe oscillométrique s'inscrit franchement, dans son ensemble, au-dessous de la courbe initiale. La maxima diminue toujours : la moyenne et la minima présentent une chute inconstante dans l'heure qui suit. L'indice oscillométrique est nettement en décroissance. Cette chute de la pression artérielle se montre encore plus nette le lendemain : on constate, en moyenne, une baisse de 1 à 2 centimètres de la maxima, tandis que la minima tombe seulement de 1 centimètre.

La fréquence du rythme cardiaque se trouve elle aussi modifiée, et l'on observe, quelques minutes après l'injection, une *bradycardie* nette. Au pouls pris avant et compté après, la différence est de 8 à 10 pulsations. Ce ralentissement n'est pas de très longue durée. Les résultats sont analogues à la suite des injections sous-cutanées.

L'action inhibitrice de l'hexaméthylène-tétramine englobe tout le sympathique :

a. Le *sympathique céphalique*, et spécialement oculaire, comme nous l'avons vu ;

b. Le *sympathique cardiaque*, d'où la bradycardie, preuve de l'infériorisation momentanée des filets cardiaques, et de la prédominance de l'effet du pneumogastrique ;

c. Le *sympathique abdominal*, d'où la vasodilatation, qui, lorsqu'elle s'exagère, détermine des extravasations sanguines vésicales ;

d. Le *sympathique périphérique*, dont les vasoconstricteurs se relâchent.

Cette défaillance fonctionnelle provoquée du système sympathique est primitive : elle engendre un déficit passager de la médullo-surrénale et de l'hypophyse postérieure. La prépondérance temporaire des sécrétions internes antagonistes entraîne l'excitation du parasympathique.

De l'ensemble de ces faits, il ne paraît pas exagéré de tirer une double conclusion, à la fois théorique et pratique.

La première, purement pathogénique, est que les expériences de Le Grand et Santenoise, les nôtres, ainsi que nos observations cliniques, viennent à l'appui d'une des explications de l'hypertension artérielle, la *théorie surrénale*, dont Vaquez s'est fait le protagoniste. On n'admet plus aussi universellement aujourd'hui la précession d'une néphrite interstitielle conditionnant l'hypertension. Il y a de nombreux exemples où la médullaire de la surrénale se montre en hyperplasie normale ou atypique, la tension artérielle étant augmentée.

L'effet hypotenseur de l'injection d'hexaméthylène-tétramine par inhibition du sympathique et de la sécrétion adrénalinique renforce la conception de Vaquez et de ses élèves, qui ne peut du reste prétendre expliquer tous les cas.

La seconde conclusion, essentiellement pratique, c'est l'indication des injections intraveineuses d'hexaméthylène-tétramine dans les hypertensions artérielles. Il s'agit là d'un traitement direct, puisqu'il semble aujourd'hui prouvé que l'éréthisme du sympathique conditionne l'hypertension. Outre son efficacité, cette médication est inoffensive, même si l'on renouvelle assez fréquemment les doses injectées (2 grammes). Les effets sont rapides, mais ne semblent guère durer au delà deux jours : la tension artérielle diminue, le rythme cardiaque est ralenti et la diurèse est modifiée. La répétition des injections peut se faire sans danger. Il paraît donc tout indiqué d'ajouter l'hexaméthylène-tétramine à la liste déjà longue des hypotenseurs connus.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE.

1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA PHARMACOLOGIE EN 1935 (1)

PAR

le Pr TIFFENEAU

I. — LIVRES ET MANUELS. NÉCROLOGIE.

Notre revue de 1934 n'ayant pas pu paraître, nous avons à relater cette année les nombreux ouvrages de pharmacologie parus en 1934 et en 1935.

M. Hazard a publié chez Masson une nouvelle édition entièrement refondue du classique *Manuel de thérapeutique et de pharmacologie* du professeur Richaud dont la précédente édition, la sixième, remontait à 1924. Cet ouvrage, si longtemps attendu par les chercheurs aussi bien que par les étudiants, donnera aux uns et aux autres la plus entière satisfaction. On en trouvera plus loin une analyse.

M. Launoy, dont le cours dactylographié a déjà été signalé dans nos revues précédentes, vient de faire paraître chez Baillière, sous le titre *Leçons sur la toxicité*, tous les documents concernant l'enseignement fait par lui à la Faculté de pharmacie pendant les cinq dernières années. Cet ouvrage, qui sera également analysé plus loin, comporte des données et des renseignements d'une importance capitale pour qui veut approfondir tous les problèmes se rattachant à l'étude de la toxicité.

MM. Ide et Hoet ont fait paraître une septième édition de leur *Traité de thérapeutique ou pharmacodynamique* (Peeters, Louvain, 1933). Cette nouvelle édition a conservé les dispositions des volumes précédents. Elle débute par les analgésiques et les poisons autonomes. Elle comprend ensuite les hypnotiques, les anesthésiques, les modificateurs de la nutrition et de la composition des tissus, les cardiotoniques, les antipyrétiques, les médicaments du tube digestif et enfin les médicaments externes. Les principales additions de cette nouvelle édition sont : les alcaloïdes de l'opium et leurs dérivés, les syncopes chloroformiques, les anticoagulants, la digitale, l'opothérapie, etc.

M. Lapicque a publié au Centre de documentation universitaire, en édition dactylographiée, son cours de 1934-1935 concernant quelques problèmes généraux relatifs au fonctionnement du système nerveux. On trouvera dans les trois premiers fascicules toute une étude sur la structure discontinue du système nerveux et sur les lois de son excitabilité. La plupart de ces notions ont été publiées par Lapicque dans le *Traité de psychologie* de Dumas. Les quatrième et cinquième fascicules sont surtout consacrés au système autonome et à la théorie humorale de la transmission des excitations. Les principaux chapitres de ces deux derniers fascicules sont les suivants : antagonisme entre sympathique et parasympathique ; actions pharmacodynamiques dans le domaine du système nerveux autonome ; l'intermédiaire chimique ; mécanisme physique et mécanisme chimique de la transmission des excitations comprenant : 1° spécificité des actions ; 2° parallélisme entre l'action du nerf sympathique et l'action de l'adrénaline ; 3° diffusion ; 4° dualité du mécanisme de transmission de l'excitation.

Le *Formulaire des médicaments nouveaux* pour 1935 du Dr Weitz (Paris, Baillière) contient, en sus des médicaments introduits dans les vingt dernières années, ceux qui ont été les plus récemment préconisés, parmi lesquels nous citerons : arsenicaux (pentarsyl, arsénomyl) ; sels d'or (myochrysine, solganal B, lopion) ; hypnotiques (évipan, nembutal, prominal ou isonal) ; poisons autonomes synthétiques (lentine ou carbaminylcholine, prostigmine, syntropan) ou même une association de sympathomimétiques, telle que l'icoral ; succédanés synthétiques de la papavérine (perparine, syntavérine) et de la quinine (atébrine ou quinamine, plasmoquine ou praequine) ; enfin des produits très divers, dinitrophénol, octanol, néotropine, etc.

Le *Handbuch der experimentellen Pharmakologie* de Heffter-Heubner (Springer, Berlin) est actuellement en voie d'achèvement. Le troisième tome, qui ne comprenait jusqu'ici qu'une première partie concernant les métalloïdes et quelques généralités, vient d'être complété par une deuxième et par une troisième partie qui contiennent les matières énumérées ci-après :

Deuxième partie : Généralités sur la pharmacologie des métaux, par Heubner (Berlin) ; Fer et manganèse, par Langecker (Prague) ; Cobalt et nickel, par Hendrych et Wendel (Prague).

Troisième partie : Chrome, par Eichler (Giessen) ; Vanadium, par Schübel (Erlangen) ; Niobium, tantale, titane et zirconium, par Lendle (Leipzig) ; Etain et plomb, par Flury (Wurzburg) ; Cadmium, par Blume (Bonn) ; Zinc et cuivre, par Eichholtz (Heidelberg) ; Argent, par Heubner (Berlin) ; Or, platine, palladium, rhodium, osmium et ruthénium, par Schlossmann (Dusseldorf) ; Thallium, indium et gallium, par Hesse (Breslau).

C'est seulement au cours de l'année 1935 que paraîtra la quatrième et dernière partie qui doit terminer l'ouvrage et qui comprendra : Mercure.

(1) Cette revue fait suite à celles de 1931 et de 1933. Elle comprend les chapitres suivants : Anesthésiques généraux, hypnotiques, analgésiques morphiniques, par M. TIFFENEAU ; Anesthésiques locaux, antipyrétiques, par M. SIVADJIAN ; Médicaments du système nerveux autonome, par le Dr JEANNE LÉVY. Nous signalerons comme les années précédentes la revue très complète des travaux français de pharmacologie et de thérapeutique rédigée par le Dr BOYER (*Progrès médical*, 1934, p. 1931, 1954, 1993, 2048, 2082 et 2114) et la monographie de M. SIVADJIAN sur l'Industrie des produits pharmaceutiques (6 monographies de l'année 1934, Paris, Gauthier-Villars, 1933).

bismuth, molybdène, aluminium, métaux rares, uranium (1).

Avant cet achèvement définitif du *Heffter's Handbuch der Pharmakologie* dont le deuxième tome, le premier paru, remonte à 1920, il était devenu nécessaire d'envisager la publication d'un supplément. Un premier tome de cet *Ergänzungsband* vient de paraître chez Springer (Berlin). Il débute par un article de quelques pages de Hans Meyer sur l'état actuel et l'orientation moderne de la pharmacologie, en même temps que sont exposées les relations étroites qui unissent les sciences biologiques et chimiques à la pharmacologie. Ce volume contient un article substantiel de Lendle sur la digitaline et sur les glucosides cardiotoniques et comprenant six parties : 1° Chimie des digitaliques ; 2° Dosage biologique des glucosides digitaliques ; 3° Activité comparée de différents glucosides, de leurs aglycones et des divers autres produits d'hydrolyse ; 4° Conditions générales de l'action pharmacologique des digitaliques ; 5° Action spéciale sur l'appareil circulatoire ; 6° Actions digitaliques extracardiaques.

Nous avons, cette année, à déplorer la perte de deux des meilleurs représentants de la pharmacologie, Carl Bachem (Bonn) et Poulsson (Oslo).

Carl Bachem (1880-1934), qui, depuis 1913, occupait à la Faculté de médecine de Bonn la chaire de pharmacologie, s'était spécialisé tout d'abord dans le domaine des hypnotiques ; depuis de nombreuses années, il publiait régulièrement, notamment dans le *Zentralblatt für innere Medizin*, des revues trimestrielles de pharmacologie qui étaient très appréciées des médecins et des pharmacologues.

Edward Poulsson (1858-1935), qui professait la pharmacologie à Oslo, était connu dans le monde entier par son *Lehrbuch der Pharmacologie* qui avait atteint en 1934 sa dixième édition et dont nous avons déjà, à l'occasion des éditions antérieures, loué la sûre documentation et les belles qualités de clarté et de concision. Poulsson, qui avait débuté par la chimie analytique chez Fresenius, était élève de Schmiedeberg. Il sut créer à Oslo, où il professait depuis 1895, un Institut de pharmacologie modèle. Il s'était consacré à l'étude des vitamines et on lui doit dans ce domaine de nombreux travaux, notamment en ce qui concerne les vitamines A et C. Il dirigeait depuis 1928, lors de son passage à l'éméritat, l'Institut national des vitamines.

II. — ANESTHÉSIQUES GÉNÉRAUX.

Avant d'aborder cette revue, nous signalerons la parution de *Recent Advances in anesthesia and analgesia*, par Hewer (Philadelphie, Blakinstons, 1932) et la création en France d'une Société d'anesthésie dont l'organe *Anesthésie et Analgésie* contient, outre des mémoires originaux, les textes des communications faites à la Société et enfin une Revue des travaux dans ce domaine.

§ 1. **Théories de la narcose.** — On discute toujours les diverses théories émises pour expliquer la narcose (2) et souvent, sans chercher à les concilier, on rejette celles qui ne cadrent pas avec tous les faits.

K. Meyer et Hemmi (3) se sont efforcés de justifier la théorie lipoïdique en la confrontant avec la théorie de l'adsorption que certains auteurs lui opposent, notamment avec la conception de Warburg. Après avoir rappelé que l'adsorption consiste dans l'accumulation d'une substance dans la couche limite de deux phases, tandis que la solution consiste dans la répartition homogène de cette substance à l'intérieur de l'une des phases solide ou liquide, ils exposent que l'on a longtemps cru que ces deux phénomènes étaient caractérisés par leurs courbes d'équilibres (isothermes différents) ; or, on sait aujourd'hui qu'il n'en est rien, et les données de la mécanique statistique semblent montrer qu'il n'existe aucune force spéciale d'adsorption.

En ce qui concerne le rôle possible des lipoïdes dans la narcose, la comparaison du pouvoir narcotique d'une série de substances d'une part avec leur adsorbabilité, d'autre part avec leur solubilité dans les protéides, n'a permis d'établir aucun rapport.

Par contre, en déterminant par une méthode rigoureuse les coefficients d'absorption des substances narcotiques dans l'huile d'olive ou dans l'alcool oléique, c'est-à-dire dans les solvants jusqu'ici utilisés pour établir les données expérimentales sur lesquelles est fondée la théorie lipoïdique, puis en comparant ces coefficients avec leurs coefficients d'adsorption dans la lécithine et dans la substance médullaire, on peut préciser dans quelle mesure l'huile d'olive et l'alcool oléique peuvent être pris comme « modèles lipoïdiques ». Contrairement à ce qu'on observe avec les protéides, on constate qu'il y a proportionnalité entre le pouvoir narcotique de diverses substances anesthésiques solubles dans l'eau et leur coefficient de partage alcool oléique : eau. On peut donc conclure que la narcose se produit lorsqu'une certaine concentration moléculaire de la substance anesthésique (0,03 mol. par litre de lipoïde pour le têtard) a été atteinte dans les lipoïdes cellulaires des centres nerveux ou plus exactement dans les alcools lipoïdiques cellulaires de ces centres. La théorie lipoïdique reste donc toujours valable.

En ce qui concerne l'influence des anesthésiques sur la tension superficielle, Cambosse a constaté que celle-ci n'est pas modifiée par les anesthésiques en ce qui concerne les solutions d'oléate de sodium (4).

(1) L'étude chimiothérapique des métaux et de leurs dérivés utilisés dans le traitement des maladies à protozoaires fait l'objet du tome II du *Handbuch der Chemotherapie* paru en 1934 chez Fischer (Leipzig) ; ce volume de 540 pages est d'une importance capitale pour quiconque veut se renseigner sur l'état actuel de la chimiothérapie et plus spécialement de la métallothérapie.

(2) KOPACZEWSKI, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, p. 204.

(3) K. MEYER et HEMMI, *Bioch. Zeitschr.*, 1935, 277, 61.

(4) CAMBOSSE, *Arch. farm. sperim. sc. aff.*, 1933, 48, 307.

§ 2. **Modifications protoplasmiques produites par les anesthésiques généraux.** — On a déjà signalé dans les revues précédentes les modifications de viscosité du protoplasma végétal ou animal et d'imbibition de divers organes sous l'influence des anesthésiques (Heilbronn, Lepeschkine, Heilbrunn, etc.). Frederikse (1), qui avait déjà étudié ce problème, a vérifié à nouveau l'augmentation de viscosité de l'ectoplasma des amibes sous l'influence du chloroforme ou du chlorétone, mais il a constaté d'autre part une diminution de viscosité de l'endoplasma. Pour Kœhring, c'est vraisemblablement à un épaississement ou à une coagulation partielle du protoplasma qu'est dû le phénomène réversible de l'opacité de la muqueuse stomacale de l'étoile de mer sous l'influence du chloroforme et de l'éther, alors que normalement cette muqueuse est transparente (2).

Heilbrunn a étudié à nouveau l'action des anesthésiques sur le protoplasma (3) ; il a constaté notamment que la réaction de précipitation à la surface des œufs d'*Arbacia* et dans le protoplasma de *Stentor* est empêchée par l'éther et par d'autres solvants des lipoïdes (4). L'auteur a examiné également l'action des ions Mg qui est plus complexe.

On peut rattacher à ces modifications protoplasmiques l'influence exercée par les petites doses d'anesthésiques sur la croissance des végétaux et sur la maturation des fruits. Freiburg (5) signale qu'une telle action stimulante peut s'exercer également sur certains éléments avant les stades de développement ultérieurs, par exemple sur les boutons floraux (accroissement considérable du pollen avec modifications des chromosomes) et sur les semences (obtention de plantes beaucoup plus grandes).

§ 3. **Modifications fonctionnelles et morphologiques pendant l'anesthésie générale.** — **1° Chronaxie.** — On a déjà signalé les variations des chronaxies centrales pendant l'anesthésie et l'on a montré qu'avec le chloroforme, l'éther et même avec l'alcool, il y avait inversion des chronaxies des muscles antagonistes, tandis que les chronaxies des nerfs périphériques sont allongées. M. et Mme Chauchard, qui ont déjà étudié ces questions, ont montré que pour les nerfs vaso-dilatateurs il y a allongement de la chronaxie ainsi que de la rhéobase (6).

2° Muscles lisses et cils vibratiles. — La plupart des anesthésiques exercent sur les cils vibratiles ainsi que sur les muscles lisses une action paralysante réversible qui est précédée d'une action excitante que Lucas (7) a obtenue à nouveau sur les cils de l'œsophage de la grenouille avec l'alcool, l'éther et l'éthylène, mais elle ne se produit pas avec le chloroforme et le chloral qui donnent d'emblée la paralysie. Toutefois, sur les cils de la trachée du chien, l'éther lui-même paralyse d'emblée les mouvements vibratiles ; seul, l'éthylène produit de l'excitation.

3° Appareils innervés par le système autonome. Syncope adrénalinochloroformique. — On sait que l'anesthésie par le chloroforme et par diverses autres substances analogues, notamment les dérivés chlorés du méthane CH^3Cl, CH^2Cl^2, CCl^4 (8), le chlorure d'éthyle (9) et même l'avertine, mais celle-ci seulement à des doses supérieures à celles employées normalement pour l'anesthésie de base (10), produit un déséquilibre du système nerveux autonome avec prédominance du vague qui semble être la cause de la syncope adrénalino-chloroformique se produisant expérimentalement chez le chien ou chez le chat au début de la chloroformisation lorsque l'on injecte de l'adrénaline ; cette syncope ne se produit plus lorsque l'animal est profondément anesthésié ou lorsqu'il a reçu antérieurement à l'anesthésie une dose suffisante d'adrénaline.

Cette action vagale des anesthésiques est d'autant plus marquée que les sujets sont déjà hypervagotoniques, ce dont on se rend compte par l'état du réflexe oculo-cardiaque. On en a conclu que l'atropine pouvait, chez de tels sujets, constituer un excellent préventif (11) contre la syncope cardiaque du début de la chloroformisation. Santenoise (12) a cependant réussi à prévenir la syncope adrénalino-chloroformique en injectant de la vagotonine, alors qu'au contraire l'insuline favoriserait plutôt cette syncope.

La question qui a été posée par Tournade au Congrès de thérapeutique de 1933 est de savoir quelles sont les syncopes cardiaques qui sont justiciables du traitement par l'adrénaline, et si celle-ci est préférable à l'atropine. Tournade (13) admet que ce sont seulement les syncopes tardives dans lesquelles la fibre cardiaque commence à être intoxiquée par le chloroforme qui doivent être traitées par l'adrénaline en injection intrajugulaire ou intracardiaque et, contrairement à Garrelon (14), de préférence à l'atropine ; il estime d'autre part que le traitement par l'adrénaline doit être proscrit dans la syncope chloroformique du début.

Un certain nombre de chirurgiens et, avec eux, Pascalis (*loc. cit.*), prétendent le contraire. Tournade a repris cette étude et a pu montrer que lorsque le cœur est imprégné de chloroforme, c'est-à-dire dans la syncope cardiaque secondaire, l'adrénaline, combi-

(1) Friederikse, *Protoplasma*, 1933, *18*, 321.
(2) Kœhring, *J. Elisab. Mitchell, Sic. Soc.*, 1933, 40, 18 d'après *Chem. Abs.*, 1933, *27*, 5827.
(3) Heilbrunn, *Proc. Am. Phil. Soc.*, 1934, *74*, 159.
(4) Heilbrunn, *Biol. Bull.*, 1934, *66*, 264.
(5) Freiburg, *Zeit. wiss. Biol.*, 1933, *20*, 659.
(6) M. et Mme Chauchard, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *114*, 907.
(7) Lucas, *Cur. Res. anesthesia analgesia*, 1934, *13*, 206.
(8) Hermann, Portes et Jourdan, *C. R. Soc. biol.*, 1931, *107*, 1537.
(9) Hermann et Vial, *Id.*, 1934, *117*, 439.
(10) Garrelon et Leroux-Robert, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *114*, 1086.
(11) Pascalis et Garrelon, *XLII° Congrès de chirurgie*, octobre 1933.
(12) Santenoise, Merklen, Grandpierre et Vidacovitch, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *115*, 612.
(13) *Ier Congrès français de thérapeutique*, *C. R.* (II. Discussions et communications diverses), 1933, p. 77 et 80.
(14) Garrelon, Thuillant et Maleyrie, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *115*, 801.

née à la respiration artificielle, permet la résurrection dans la presque totalité des cas, même là où l'injection d'atropine était restée inefficace (1). D'autre part, sur une grenouille à thorax ouvert et exposé aux vapeurs de $CHCl^3$, si on effectue la dixième ligature de Stannius, on constate que la reprise des battements du ventricule ne se produit qu'après trente ou quarante minutes, ce qui prouve que dans l'action toxique cardiaque du chloroforme (syncope cardiaque secondaire) il n'y a pas excitation des ganglions inhibiteurs (2).

Enfin Tournade (3) a constaté en outre que, pendant la période de collapsus cardiaque produit chez un chien par une dose massive de chloroforme, les compressions réitérées du thorax permettent la résurrection de l'animal ; l'élévation de pression (2 à 3 cm. Hg) due à ces compressions permet au sang d'entraîner l'adrénaline formée dans les surrénales et qui sans cela resterait sur place et sans effet. Le chirurgien qui, au cours d'une syncope anesthésique, injecte à son patient de l'adrénaline, par la voie veineuse ou cardiaque, n'agit donc qu'à l'exemple de l'organisme lui-même.

Constituants du sang, pH et réserve alcaline. — Chez le lapin, on a noté une légère augmentation de l'urée sanguine, faible avec le chloroforme, mais plus marquée avec l'éther et surtout avec l'éthyluréthane (4). On connaît depuis longtemps l'acidose pré- et post-anesthésique. Becka (5) a constaté que les anesthésiques généraux (chloroforme, éther, etc.) et les hypnotiques (véronal, chloral, etc.) et même le sulfate de magnésium provoquent une baisse du *p*H pouvant atteindre 0,2 avec le chloroforme et le véronal. Mais tandis qu'avec le chloral le *p*H reprend rapidement sa valeur normale, avec les autres anesthésiques il reste bas et tend même à baisser encore après la cessation de l'anesthésie.

§ 4. **Influence des ions H et OH sur l'action des anesthésiques et des hypnotiques.** — L'influence des ions H sur la narcose par les anesthésiques généraux (avertine, chloralose), ainsi que par les hypnotiques (barbituriques, avertine) a déjà été exposée dans une revue précédente. Ces faits ont été confirmés dans les dernières années non seulement pour les anesthésiques généraux volatils, mais aussi pour tous les composés fixes comme l'avertine et aussi bien pour certains invertébrés (larve d'*Arenicola*) que pour les vertébrés (6).

1° **Anesthésiques volatils.** — M. et Mme Houssa (7) ont vérifié, chez le cobaye, que l'acidose expérimentale diminue la quantité de chloroforme nécessaire pour l'anesthésie ; malgré cela, la teneur du cerveau en chloroforme est supérieure à celle qu'on trouve chez les animaux normaux ; l'acidose augmente donc la rapidité de fixation du chloroforme sur l'encéphale, par un mécanisme encore indéterminé.

Mlle Jeanne Lévy (8) a constaté chez le rat des faits analogues avec l'alcool et, d'après la teneur en alcool de l'encéphale chez les animaux normaux et acidosiques, elle a pu conclure à une hypersensibilité de l'encéphale chez les animaux acidosiques. Des expériences analogues ont été entreprises sur le chien par MM. Broun et Chigot (9). Ils confirment également l'augmentation de sensibilité à l'alcool de ces animaux après l'acidose ; ces auteurs croient pouvoir conclure à une hypersensibilité cellulaire, qui n'exclurait cependant pas une augmentation de la perméabilité. Des essais récents entrepris par MM. Tiffeneau et Broun sur l'épinoche qu'on plonge dans de l'eau contenant du bromure d'éthyle à différents *p*H montrent que l'acidose augmente la perméabilité tandis que l'alcalose la diminue. En effet, pour une même concentration du milieu extérieur, la quantité fixée par l'organisme entier est plus grande chez l'animal acidosique que chez l'animal alcalosique. Il y a donc dans l'acidose accroissement de la perméabilité branchiale (expériences inédites).

2° **Anesthésiques non volatils.** — *a*. AVERTINE. — Les essais effectués sur la tanche (10) ont permis de confirmer les résultats obtenus jusqu'ici chez l'épinoche (11), à savoir production plus rapide des effets anesthésiques lorsque les animaux sont plongés dans des solutions d'avertine dont la réaction est acide, alors que c'est l'inverse quand le milieu est alcalin. On constate d'autre part que la teneur en brome de l'encéphale est la même chez le poisson plongé dans la solution acide d'avertine et dans la solution neutre, alors que les animaux ont été amenés au même état anesthésique. Il y a donc, dans l'acidose, augmentation de la vitesse de passage de l'avertine depuis les branchies jusqu'à l'encéphale, ce qui confirme l'accroissement de la perméabilité branchiale démontrée ci-dessus.

Inversement, lorsque le milieu à l'avertine est alcalin, la teneur en brome de l'encéphale est plus élevée que lorsque le milieu est neutre. On pourrait

(1) TOURNADE et ROCCHINASI, *C. R. Soc. biol.*, 1935, *118*, 691.

(2) TOURNADE et CURBILLET, *Id.*, p. 694.

(3) TOURNADE, ROCCHINASI et CURBILLET, *Id.*, p. 1329.

(4) KING LI-PIN et WOO PING-SOUNG, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *115*, 55.

(5) BECKA, *Arch. exp. Pharm. Path.*, 1933, *171*, 224. Avec la morphine on obtient au contraire une hausse du *p*H, ce qui est contraire aux observations de RAKIETEN chez le chien (*J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *52*, 437), avec des doses quotidiennes de 2cg,5 par kilogramme.

(6) GLOWES et KELTCH, *Proc. Soc. Exp. Biol. med.*, 1931, *29*, 312. Cependant, l'alcalinisation, qui renforce les anesthésiques locaux et affaiblit les barbituriques, n'influence ni l'alcool ni le $CHCl^3$.

(7) M. et Mme HOUSSA, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *113*, 1511.

(8) JEANNE LÉVY, *C. R. Ac. sc.*, 1935, *200*, 1069. Dans d'autres travaux qui concernent l'hyposensibilité par accoutumance à l'alcool chez le rat, il a été possible de constater au contraire une hyposensibilité se manifestant par une augmentation de la teneur du cerveau en alcool, *Bull. Soc. Chim. biol.*

(9) BROUN et CHIGOT, Anesthésie et analgésie, 1935, *1*, p. 238.

(10) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *113*, 1507.

(11) TIFFENEAU, JEANNE LÉVY et BROUN, *Bull. Soc. thér.*, 1930, p. 221.

donc conclure que dans l'alcalose la réactivité de la cellule cérébrale est moindre que chez l'animal normal, mais beaucoup de facteurs interviennent qui obligent à une certaine réserve à ce sujet.

b. SULFATE DE MAGNÉSIUM. — Martini (1) a étudié chez le lapin auquel on effectue une injection sous-cutanée de 12 centimètres cubes de solution de sulfate de magnésium demi-normale les modifications qui se produisent dans la narcose lorsqu'on fait varier la réserve alcaline soit par injection d'HCl, soit par absorption de bicarbonate de Na. La diminution de la réserve alcaline abaisse l'activité narcotique des ions Mg, alors que l'inverse s'observe quand on augmente la réserve alcaline. Ces modifications de réactivité ne sont pas dues à des processus d'élimination, car on les obtient pareillement pour des concentrations égales du Mg dans le sang.

§ 5. **Fixation des anesthésiques généraux dans le sang et dans le cerveau.** — M. Fabre (2) a étudié la fixation du chloroforme dans les glandes endocrines au cours de l'anesthésie, notamment dans la corticale de la surrénale, et il a constaté qu'elle varie en fonction de la teneur de ces organes en lipides ; il en est de même de la persistance du chloroforme dans ces organes.

L'étude de la concentration de l'éther dans le sang artériel réalisée par Robbins (3) a montré que le maximum s'obtient trente à soixante minutes après inhalation d'un mélange constant ; quant à l'égalité des teneurs en éther des sangs artériel et veineux, elle est acquise après trente à quarante-cinq minutes.

De nombreuses divergences ont été relevées dans la littérature concernant les proportions d'éther que doit contenir l'air inspiré (2 à 10 p. 100) pour produire l'anesthésie chirurgicale. Robbins conclut qu'une concentration de 4 à 4,5 p. 100 d'éther suffit pour obtenir une anesthésie satisfaisante, ce qui confirme les chiffres d'Henderson, alors que ceux de Ronzoni sont un peu plus bas. D'autre part, pour ce qui concerne les concentrations dans le sang, on observe également certaines divergences. Robbins indique les chiffres suivants basés sur de nombreuses expériences (une vingtaine de chiens pour chaque phase anesthésique) : pour 100 centimètres cubes de sang, 113 milligrammes pour l'anesthésie avec résolution musculaire et respectivement 143, 150, 187 milligrammes pour l'abolition du réflexe patellaire, oculo-palpébral et enfin du réflexe respiratoire, ce qui confirme les données de Haggard. Par contre, pour ce qui concerne les rapports entre la concentration en éther de l'air alvéolaire et celle du sang, Robbins, confirmant Van Mechelen, trouve en moyenne 1 p. 10 alors que Ronzoni ainsi que Haggard trouvaient 1 p. 14 et 1 p. 15 ; mais Robbins a pu préciser les conditions dans lesquelles ces derniers chiffres s'observent, à savoir lorsqu'on débute par une concentration plus forte de l'air inspiré, pour diminuer progressivement dans la suite. D'ailleurs, *in vitro*, le rapport entre l'eau et le sang à 37° est 1 : 14,5.

La répartition des bromures d'éthyle et de propyle dans les diverses portions du cerveau de la souris a été étudiée par MM. Tiffeneau et Broun (4) qui ont constaté que cette répartition peut être très différente, allant du simple au triple, suivant la rapidité de l'anesthésie. C'est ainsi que pour une anesthésie progressive on trouve dans le sang 165 γ par gramme et, dans le cerveau, 205 γ, alors que pour une anesthésie rapide on trouve dans le sang 350 γ et 180 γ dans le cerveau. L'hémisphère droit fixe généralement plus que l'hémisphère gauche et la partie antérieure du cerveau moins que la partie postérieure. Quant aux rapports des teneurs en bromure d'éthyle du cervelet et des hémisphères, ils sont également très variables. Quand l'anesthésie est rapide, le cervelet contient par gramme plus d'anesthésique que les hémisphères, alors que c'est l'inverse pour les anesthésies progressives, dans lesquelles la teneur du sang est inférieure à 170 γ par gramme. Dans quelques cas, on a dosé le bromure d'éthyle dans divers organes et constaté les chiffres suivants par gramme de matière fraîche : sang 320 γ, encéphale 230 γ, foie 120 γ, poumons 80 γ. La teneur faible du poumon en bromure d'éthyle est curieuse à noter, puisque le poumon est la voie de pénétration de l'anesthésique. Des faits analogues ont été constatés par Nicloux et Yovanovitch (5).

BENZÈNE. — Chez le cobaye, la teneur du sang en benzène après inhalation d'air contenant 20 à 50 milligrammes de cette substance par litre, est proportionnelle à la durée de l'inhalation, du moins pendant les vingt premières minutes. Elle atteint en effet les chiffres suivants pour 20 mg. de benzène par litre d'air après cinq, dix, quinze minutes : $0^{mg},9$, $1^{mg},07$, $2^{mg},5$; pour 50 milligrammes par litre : $2^{mg},6$, $5^{mg},2$, $7^{mg},4$. A partir de la teneur de $2^{mg},6$ à $2^{mg},8$ dans le sang, on constate l'apparition des symptômes aigus d'intoxication. L'élimination du benzène s'effectue très rapidement et principalement par la voie pulmonaire (Péronnet) (6).

AVERTINE. — Fischer et Huppmann (7) ont étudié la répartition de l'avertine dans les différents organes du lapin ; ceux-ci se rangent dans l'ordre suivant : foie, cœur, cerveau, rein, poumons, rate, sang. La teneur dans les poumons est relativement faible, alors que cette teneur était très forte dans un accident mortel chez l'homme.

§ 6. **Etude des principaux anesthésiques.** — 1° **Anesthésiques gazeux.** — Le protoxyde d'azote est le seul anesthésique gazeux qui reste toujours en

(1) MARTINI, *Riv. Biol.* 1934, *17*, 22.

(2) FABRE, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *116*, 278.

(3) ROBBINS, *J. Ph. exp. Ther.*, 1935, *53*, 251.

(4) TIFFENEAU, Anesthésie et analgésie, 1935, 1 240. Voy. également H. DUMESNIL : la teneur du sang en bromure d'éthyle aux diverses phases de l'anesthésie chez le chien, atteint 260 à 750 γ par centimètre cube (Thèse pharmacie, 1934, Paris, Jouve, p. 89).

(5) NICLOUX et YOVANOVITCH, *Ann. phys. et physico-chim. biol.*, 1925, *1*, 444.

(6) PÉRONNET, *J. pharmacie et chimie*, 1935, *21*, 503.

(7) FISCHER et HUPPMANN, *Pharmac. Ztg.*, 1933, *78*, 644.

faveur en France, soit seul, soit comme complément d'une anesthésie de base réalisée par l'avertine ou par un barbiturique. Dans les deux cas, le protoxyde d'azote est associé à l'oxygène, additionné ou non de gaz carbonique (1).

En Amérique, un nouveau gaz, le cyclopropane, a été très étudié par divers auteurs (2). On a constaté que l'administration continue de ce gaz est parfaitement tolérée par ces animaux. La dose léthale est deux fois supérieure à la dose usuelle, si bien que la marge de tolérance est assez étendue (3). Raginsky et Bourne (4) ont examiné les effets du cyclopropane sur le foie normal et lésé. Chez trois femmes soumises à l'administration du cyclopropane, il n'y a pas eu de rétention de colorant après vingt-quatre heures. Chez le chien, même après de longues périodes d'administration du cyclopropane, le foie n'est pas lésé. De même chez les animaux dont le foie a été lésé par le chloroforme, le cyclopropane n'exagère pas cet effet.

2° **Anesthésiques volatils.** — CHLOROFORME. — K. Meyer et Emmi (*loc. cit.*) ont pu expliquer les différences d'activité jadis signalées par Fühner (5) en ce qui concerne le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, suivant qu'ils sont à l'état gazeux ou en solution, le chloroforme étant le plus actif dans le premier cas, alors que c'est CCl^4 dans le second. Fühner avait attribué cette particularité aux différences de vitesse de pénétration, mais K. Meyer l'explique plus simplement par la différence de coefficient d'absorption du gaz dans l'eau qui est de 12 pour le chloroforme et 4 pour le tétrachlorure de carbone, ce qui est en faveur de l'activité plus grande de cette dernière substance en milieu aqueux.

CHLORURE D'ÉTHYLE. — Le chlorure d'éthyle employé seul ou associé au gaz carbonique constitue toujours un anesthésique de choix pour les anesthésies rapides, mais son emploi doit être parfaitement réglé (6). D'ailleurs, divers auteurs continuent à préconiser le chlorure d'éthyle pour des anesthésies prolongées, soit exclusivement avec cet anesthésique (7), soit comme anesthésique de complément en recourant en général à l'avertine comme anesthésique de base (8).

BROMURE D'ÉTHYLE. — Cet anesthésique a été peu à peu abandonné par la plupart des laryngologistes qui l'utilisaient volontiers pour les anesthésies de courte durée, vraisemblablement parce que la présence d'impuretés donnait lieu à des contractures et parfois même à de véritables accidents syncopaux. M. Henri Dumesnil (9) a montré que parmi les impuretés du bromure d'éthyle on trouve du bromoforme. Il a préconisé une méthode de purification et quelques chirurgiens ou laryngologistes ont pu reprendre l'emploi de cet anesthésique et s'en sont déclarés satisfaits. Sur le chien, les effets de cet anesthésique sont très réguliers et on n'observe aucun accident aux doses usuelles.

DIBROMOACÉTYLÈNE. — Le dibromoacétylène anesthésie tous les tissus avec lesquels il entre en contact. Le produit présente un effet irritant pour toutes les muqueuses et tous les épithéliums, il est éliminé surtout par le rein et par les poumons (10).

OXYDE DE DIVINYLE. — L'oxyde de divinyle a été proposé, en 1933, par C. Leake (11). Il est plus volatil et plus actif que l'éther, mais un peu plus faible que le chloroforme, quoique plus rapide ; l'anesthésie profonde peut être obtenue avec résolution musculaire et relâchement des muscles abdominaux. On n'observe aucune action nocive sur les divers organes. Dans des essais effectués sur lui-même par inhalation, Gelfan (12) a pu constater que neuf minutes après le début de l'inhalation il y a perte de connaissance, puis, quelques minutes après, analgésie partielle. Dès que l'inhalation est suspendue, le retour à l'intégrité se produit presque immédiatement. On ne constate aucun signe d'agitation ou d'excitation. Le produit n'est pas désagréable à respirer. Il n'est nullement irritant pour les voies respiratoires. On n'observe pas d'action secondaire désagréable.

3° **Anesthésiques de base.** — Toberentz (13) a étudié la marge de sécurité des divers anesthésiques de base chez le rat et il a trouvé les chiffres suivants : pernoctone, 2,1 ; avertine, 2,5 ; évipan, 4,5. Cette dernière substance serait donc préférable. En France, l'avertine rectale continue à être employée par de nombreux auteurs (14). Il est intéressant de signaler que dans l'anesthésie avertinique chez le chien (10 cg. par kg.), l'action irritante du phosgène sur les voies respiratoires est très atténuée (15).

L'action des anesthésiques de base comme l'avertine ou les barbituriques (amytal et pentobarbital, sec. méthylbutyléthylbarbiturique) (16) peut être renforcée par la morphine, comme cela a été montré chez le rat par Barlow (17), non seulement quand il s'agit d'une véritable anesthésie de base, avertine puis protoxyde d'azote (17 p. 50), mais encore pour une anesthésie réalisée uniquement par

(1) DESMAREST, *Presse médicale*, 1934, p. 811.

(2) SEEVERS, etc., *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *51*, I. STILES, etc. *Anasthesie and Analgesie*, 1935.

(3) SHACKEL et BLUMENTHAL, *Current res. anesthesia analgesia*, 1934, *13*, 133.

(4) RAGINSKY, BOURNE, *Can. med. Assoc. J.*, 1934, *31*, 500.

(5) FÜHNER, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1923, *97*, 86.

(6) HOUSEL et PRUVOT, *Soc. méd. Nord*, juillet 1933.

(7) BARON, Thèse méd., Paris, 1934.

(8) CAILLAUD, *IVe Congrès Assoc. fr. chir.*, Paris, 1933.

(9) H. DUMESNIL, Thèse pharmacie, Paris, Jouve, 1934.

(10) DOWNS et CLIMENTO, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *52*, 355.

(11) LEAKE, KNOEFFEL, GUEDER, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *47*, 5.

(12) GELFAN et BELL, *Id.*, 1933, *47*, p. 1 à 3.

(13) TOBERENTZ, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1933, *171*, 346.

(14) MALHERBE, THÉVENARD et VILENSKY, *Presse méd.*, 1934, p. 506. — DESMARET, *loc. cit.* — HAMANT, CHALMOT, *Rev. Est*, 1933, *61*, 733.

(15) KOONTZ et MOULTON, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *47*, 57.

(16) L'association de deux anesthésiques potentialise leurs effets dépresseurs centraux sans augmenter la toxicité pour le centre respiratoire.

(17) BARLOW et DUNCAN, *Ibid.*, 1933, *49*, 50 et 60.

les barbituriques (7 p. 60). Un nouveau barbiturique bromé a été proposé, le rectidon, qui est un homologue du noctal méthylé à l'azote (1).

Il semble d'autre part que l'emploi de l'évipan, dont on poursuit toujours l'étude expérimentale (2), et aussi celui du sonéryl sodique (3) tendent à se développer et à prendre la place de l'avertine. Néanmoins on a cité pour l'évipan quelques cas de mort, mais la technique mérite d'être mieux réglée et Monod (4) a proposé d'injecter non plus en une seule fois la quantité prévue, mais d'en administrer seulement la moitié et, pour le reste, d'opérer par perfusion veineuse lente.

III. — ANALGÉSIQUES MORPHINIQUES.

L'étude systématique des propriétés pharmacologiques des dérivés de la morphine et, d'une façon générale, l'étude des rapports entre la constitution chimique et les effets des dérivés du phénanthrène ont fait l'objet de recherches très étendues subventionnées par la Fondation Rockefeller et entreprises (5) dans le laboratoire du professeur Edmunds (Ann Arbor, Michigan University) par le Dr Eddy et par divers autres pharmacologues avec la collaboration chimique du Dr Small (6).

Pour rendre les comparaisons plus sûres, on a eu recours à des techniques identiques. Ce sont ces techniques que nous exposerons brièvement tout d'abord, après quoi nous aborderons l'étude proprement dite des rapports entre la constitution chimique et l'action physiologique (influence du support phénanthrénique et des principales substitutions), puis celle des dérivés morphiniques, codéine et ses isomères, acétyl- et diacétyl-morphine, etc. Nous finirons par une revue sommaire des travaux effectués sur l'accoutumance à la morphine et à ses dérivés.

§ 1. — Techniques pharmacologiques (7).

1° **Action analgésique** (8). — L'action analgésique, au lieu d'être étudiée comme jusqu'ici chez l'homme (9), ce qui comporte une certaine part subjective, a été étudiée chez le chat dont on mesure la pression qu'il faut exercer sur la queue pour provoquer une réponse. Tandis que chez le chat normal une pression de 5 à 15 kilogrammes (moyenne 7) est suffisante, chez le chat ayant reçu par voie intramusculaire une dose suffisante de morphine ou de dérivé, il faut après une heure des pressions qui sont 2 à 5 fois plus fortes, suivant la dose et l'activité du produit examiné.

2° **Action dépressive centrale.** — L'action dépressive centrale a été étudiée chez le rat après injection intrapéritonénale en examinant l'aptitude de cet animal soit à faire des mouvements pour revenir à sa position normale lorsqu'on l'a placé sur le dos (10), soit à chercher son chemin dans un labyrinthe ascendant au centre duquel se trouve quelque nourriture (11). Dans le premier cas, on laisse l'animal au repos dans la position renversée pendant les trente minutes qui suivent l'injection, et on note si à ce moment l'animal fait immédiatement ou non des mouvements pour reprendre sa position normale. La dose minimum efficace est celle qui pour 15 rats sur 20 empêche que la reprise de ces mouvements spontanés se produise dès la trentième minute. Dans le second cas, on considère comme dose minimum efficace la plus petite dose susceptible de produire un retard dans le temps moyen que mettent un certain nombre de rats (8 ou plus) préalablement entraînés à atteindre leur nourriture.

3° **Action sur la respiration.** — L'animal (lapin) étant maintenu avec un appareil spécial, on enregistre avec un pneumographe de Gesell les variations d'amplitude du thorax et l'on étudie l'influence exercée par divers excitants respiratoires, inhalation de CO^2 ou de NH^3, injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes d'eau froide (5-7°). Avec la morphine, la dose minimum efficace (2 milligrammes par kilogramme) suffit pour produire une diminution nette du taux respiratoire et du volume inspiré et un abaissement de la réponse aux excitants ci-dessus.

4° **Action intestinale.** — La méthode la plus simple (12) a consisté à évaluer sur un grand nombre d'animaux (lapins) les éliminations intestinales à intervalles réguliers (trente minutes) avant et après administration sous-cutanée de la drogue. Toutefois, Gruber et Brundage (13) recommandent deux autres méthodes déjà appliquées par de nombreux auteurs ; dans l'une qui se rapproche de la précédente, la « bolus methode », on détermine le taux de propulsion du bol fécal hors de l'iléon et du jéjunum ; dans l'autre bien connue, méthode du ballon, on examine les variations du tonus intestinal et des contractions péristaltiques en enregistrant les variations de pression subies par le ballon, mais à condition de maintenir à l'intérieur du ballon une pression de 15 centimètres d'eau (12).

(1) Schœnes, *Deut. med. Woch.*, 1934, *60*, 1054.
(2) Kennedy, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *50*, 347.
(3) Desplas et Chevillon, *Bull. Soc. nat. chir. Paris*, 1934, *60*, 519.
(4) Monod, Anesthesie et analgesie, 1935, n° 2, voir également, Lenormant, *Bull. Ac. méd.* 1934, *111*, 810.
(5) Une courte revue d'ensemble de ces recherches a été publiée par Edmunds, Eddy et Small dans *Journ. Am. med. Ass.*, 1934, *103*, 1417.
(6) M. Small et Lutz ont publié en 1932 une étude détaillée des alcaloïdes de l'opium qui est à l'heure actuelle l'ouvrage le plus complet dans ce domaine : Chemistry of the alcaloid, supp. n° 103 au *Public Health Reports*, Washington.
(7) Quelques autres actions également étudiées ne seront pas décrites ci-après, notamment sur la pression artérielle. — Foster, *J. Ph. exp. Ther.*, 1934, *51*, 156, 170.
(8) Eddy, 1932, *45*, 339. — *Ibid.*, 1928, *33*, 43.
(9) Macht, *Ibid.*, 1916, *8*, 1, 416.
(10) Barlow, *J. Am. med. Ass.*, 1932, *99*, 986.
(11) Eddy et Simon, *J. Pharm. exp. Ther.*, *45*, 1932 (réunion Pharm.). — Simon et Eddy, *Am. J. Physiol.*, 1935
(12) Eddy, *J. Pharm., exp. Ther.*, 1932, *45*, 339.
(13) Gruber et Brundage, *Ibid.*, 1935, *53*, 445. — Dragstedt et Lang, *Ibid.*, 1928, *32*, 215. — Voy. également

5° **Toxicité.** — Cette détermination a été faite par voie sous-cutanée et en employant pour chaque substance et pour chaque dose au moins 5 animaux (souris de 15 grammes et jeunes lapins de cinq semaines) provenant d'un même élevage et pareillement alimentés. La dose minimum mortelle est celle qui tue plus de 50 p. 100 des animaux, après totalisation de tous les animaux ayant survécu à des doses plus fortes et de tous ceux ayant succombé à des doses plus faibles.

Doses minima mortelles de morphine HCl pour la souris.

DOSES en milligr. par kilogr.	SURVIES		MORTS	
	observées.	totalisées,	observées.	totalisées.
400	2	37 (2 + 35)	0	0
500	13	35 (13 + 22)	13	13 (13 + 0)
600	4	22 (4 + 18)	3	16 (3 + 13)
700	6	**18** (6 + 12)	4	**20** (4 + 16)
800	4	12 (4 + 8)	1	21 (1 + 20)
1 000	7	8 (7 + 1)	3	24 (3 + 21)
1 000	1	1 (1 + 0)	9	33 (9 + 24)
1 200	0	0	5	38 (5 + 33)

La dose minimum mortelle moyenne (mort de plus de 50 p. 100 des animaux) est de 700 milligrammes (soit 531 milligrammes de morphine base). C'est en effet à partir de cette dose que le nombre des morts l'emporte sur celui des survies.

§ 2. — Rapports entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique dans la série de la morphine. Influence du support phénanthrénique et de ses principales substitutions.

1° **Influence du support phénanthrénique et de son degré d'hydrogénation.** — Les propriétés dépressives centrales du phénanthrène ont été niées par Bergell et Pschorr (1) ; or, d'après Eddy (2), elles seraient analogues chez le chat à celles des petites doses des dérivés barbituriques, mais les effets analgésiques sont nuls. Quant aux hydrophénanthrènes, notamment le tétrahydro- et l'hexahydrophénanthrène, qui constituent les noyaux fondamentaux de la morphine et de la dihydromorphine, leur étude n'a pas été entreprise par Eddy et nous devons nous en référer à ce point de vue aux travaux déjà anciens de Brissemoret qui a constaté que, dans l'intoxication du cobaye par injection intrapéritonéale d'environ 2 grammes par kilogramme d'hexahydrure de phénanthrène, l'animal présente des phénomènes d'ivresse avec titubation et incoordination motrice, puis sommeil profond durant plusieurs heures et précédant le coma et la mort (3). Pour les dérivés morphiniques proprement dits, c'est-à-dire pour le noyau tétrahydrophénanthrénique, substitué comme il l'est dans la morphine et dans la codéine, on constate que l'hydrogénation renforce les propriétés morphiniques typiques de la morphine et de la codéine, mais qu'elle affaiblit celles des dérivés mono- et diacétylés de la morphine (voy. plus loin, p. 65).

Chez le lapin, à la dose d'environ 0gr,75 par kilogramme et par voie intrapéritonéale, il y a pendant une heure dépression du type morphinique avec forte dyspnée ; des phénomènes analogues s'observent avec le tétrahydronaphtalène aux mêmes doses. Aucun autre carbure aromatique polynucléaire hydrogéné ou non ne semble avoir été étudié ; seul, le diphényle ou plutôt l'oxyde de diphényle a été étudié ; son action dépressive centrale est faible, analogue à celle du phénanthrène, mais ses dérivés substitués sur le noyau benzénique comme ceux du phénanthrène possèdent des effets dépresseurs plus marqués.

2° **Influence de la nature, de la position et du nombre des substitutions effectuées sur le noyau phénanthrénique.** — Un certain nombre de dérivés monosubstitués du phénanthrène ont été étudiés comparativement surtout au point de vue de leur action analgésique et de leurs effets dépresseurs centraux (4). Les principaux groupements

PHENANTHRENE

substituants examinés sont les suivants : CO^2H (I) $COOCH^3$ (II), $CONH^2$ (III), OH (IV), OR (V), CH^3CO (VI), NH^2 (VII). La plupart de ces substitutions ont été effectuées en position 2, 3 et 9 (5). D'une façon générale, la position 3, qui est celle de l'hydroxyle phénolique dans la morphine, est la plus favorable ; tous les dérivés ainsi obtenus sont plus actifs que le phénanthrène.

Parmi les divers groupements ci-dessus, les plus efficaces aussi bien pour les effets analgésiques que pour les dépresseurs sont par ordre décroissant : NH^2 (VII), CO^2H (I) et OH (IV). Les dérivés V et VI

pour l'action de la morphine : STRAUB et OZAKI, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1933, *173*, 374, et pour ses applications cliniques au traitement de la péritonite : ORR, *Ann. Surg.*, 1933, *98*, 835. — ORR et CARLSON, *Arch. Surgery*, 1933, *27*, 296.

(1) BERGELL et PSCHORR, *Z. f. physiol. Chem.*, 1903, *38*, 16.

(2) EDDY, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *48*, 183.

(3) BRISSEMORET, *C. R. Soc. biol.*, 1910, *68*, 10.

(4) EDDY, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, *45*, 257 ; 1933, *48*, 183 ; 1934, *51*, 69.

(5) MOSETTIG et VAN DE KAMP, *J. Am. Chem. Soc.*, 1930, *52*, 3704 ; 1932, *54*, 3328 ; 1933, *55*, 3442. Le dérivé I ou plutôt son sel sodique aurait d'autre part une action vératrinique chez le chat, le lapin et la souris. — SMITH, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, *54*, 87.

viennent ensuite, puis II et III, ce qui prouve que le blocage de la fonction phénol et de la fonction acide supprime les effets dépresseurs et analgésiants.

Une autre monosubstitution a été étudiée, celle des groupements $(CH^3)^2N.CH^2.CHOH$ et $(C^2H^5)^2N.CH^2.CHOH$ (1), et l'on a pu constater que le composé

$CHOHCH_2N(C_2H_5)_2$

Diéthylaminométhylphénanthrylcarbinol.

possédant le dernier de ces groupements est doué d'effets morphiniques très typiques (2).

L'introduction en 4 d'un second hydroxyle (ou encore d'un amino), à côté de l'hydroxyle existant déjà en 3, renforce tout à la fois les propriétés analgésiantes, les effets dépresseurs, la toxicité (3), mais d'une façon générale toute seconde substitution, sur le noyau phénanthrénique en possédant déjà une, affaiblit les effets.

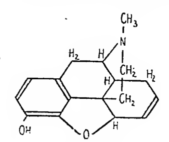
§ 3. — Dérivés de la morphine avec conservation de l'hydroxyle phénolique (l'autre hydroxyle étant supprimé, oxydé ou bloqué).

Les seuls dérivés de la morphine dans lesquels l'hydroxyle phénolique est maintenu alors que

Morphine.

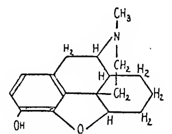
l'hydroxyle alcoolique est supprimé ou transformé sont : la désoxymorphine et son dérivé hydrogéné, la dihydrodésoxymorphine ; la dihydromorphine et la dihydro-isomorphine ; la dihydromorphinone et enfin l'hétérocodéine dans laquelle l'hydroxyle alcoolique OH est bloqué par un méthyle (4). On peut y ajouter la pseudo-morphine. Nous étudierons successivement ces divers dérivés.

1° **Désoxymorphine C et dihydrodésoxymorphine D.** — Ces deux dérivés, préparés par Small



Désoxymorphine C.

et Morris (5), quoique ne possédant plus la fonction alcool de la morphine, ont conservé toutes les propriétés typiques de cet alcaloïde. Le second est de



Dihydrodésoxymorphine D.

beaucoup le plus actif, ce qui montre l'importance du degré d'hydrogénation du noyau phénanthrénique; le pouvoir analgésique et les effets dépresseurs de la dihydrodésoxymorphine D sont en effet 10 fois supérieurs à ceux de la morphine alors que sa toxicité n'est que 3 fois plus grande ; enfin, elle semble entièrement dépourvue d'action émétique.

Des essais cliniques actuellement en cours montreront si cette substance, dont les propriétés analgésiques chez le chat sont si remarquables, est susceptible d'être utilisée en thérapeutique et notamment si elle est préférable à la morphine et surtout à l'héroïne au point de vue de l'accoutumance et de l'assuétude. Au point de vue intestinal, son action sur le tonus (accroissement) est, comme celle du dilaudide, 10 fois plus forte que celle de la morphine (6).

2° **Dihydromorphine (paramorphan).** — On connaît depuis longtemps les propriétés morphiniques de la dihydromorphine ; les recherches récentes l'ont montrée plus analgésique et moins

(1) Mosettig et Van de Kamp, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 3448.

(2) Edmund, Eddy et Small, *J. Am. med. Ass.*, 1934, *103*, 1418.

(3) Eddy, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *52*, 275. On constate d'autre part que chez les monosubstitués à action morphinique l'introduction d'un pont oxydique en 4.5 n'accroît pas les propriétés morphiniques.

(4) Un blocage analogue avec les radicaux acides n'a pas encore été réalisé ; c'est ainsi que l'acétylation de la morphine bloque les deux hydroxyles avec formation de diacétylmorphine (héroïne) et nous verrons plus loin que par hydrolyse ménagée on obtient l'α-monoacétylmorphine dans laquelle le radical acétyle est fixé sur l'hydroxyle phénolique.

(5) Small et Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 2874.

(6) Krueger et Howes, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *51*, 139

convulsivante que la morphine, mais elle conserve comme celle-ci des propriétés émétiques ; d'autre part, son action dépressive est plus faible, alors que sa toxicité est 4 fois plus élevée (1).

3° **Dihydromorphinone.** — La dihydromorphinone ou dilaudide (Knoll), étudiée par Gottlieb et introduite en thérapeutique par Krehl (2), a déjà été signalée dans notre revue de 1931. Les principaux travaux cliniques et expérimentaux ont été relevés par Eddy (3) qui a montré avec Reid que cette substance possède chez le chat un pouvoir analgésique (0mg,17 par kilogramme) 4 fois supérieur à celui de la morphine (0mg,75), tout en étant moins constipante et moins émétique ; toutefois sa toxicité et son action dépressive sur le centre respiratoire sont beaucoup plus marquées que celles de la morphine. Quant aux effets d'accoutumance, ils ont tout d'abord été considérés par Eddy ainsi que par les auteurs allemands comme nuls ou très faibles, mais Eddy et Reid (*loc. cit.*), tout en confirmant les données antérieures sur la toxicité et les propriétés analgésiques, ont reconnu par la suite, comme les auteurs allemands, que ces effets ainsi que les phénomènes d'abstinence sont les mêmes qu'avec la morphine.

Les effets moteurs intestinaux de la dihydromorphinone ont été confirmés par divers auteurs, soit sur une fistule de Thiry (4), soit par la méthode du ballon (5). Toutefois, dans ce dernier cas, il a été reconnu nécessaire de ne pas dépasser dans le ballon une pression de 15 centimètres d'eau. Quant à l'action intestinale des dérivés morphiniques sur une fistule de Thiry-Vella chez le chien, elle a été reconnue par Krueger et caractérisée par un accroissement de l'amplitude des mouvements rythmiques, une élévation de la pression à l'intérieur du segment d'intestin et une augmentation du tonus de la musculature lisse (6). Le dilaudide (0mg,01 par kilogramme) est 10 fois plus actif que la morphine (0mg,3).

4° **Hétérocodéine.** — Sous ce nom on désigne

Codéine.

un isomère de la codéine qui, au lieu d'être comme celle-ci un éther méthylique de l'hydroxyle phénolique (noyau 1), est l'éther méthylique de l'hydroxyle alcoolique situé, comme on le sait, sur un *autre noyau* (noyau 3). L'étude de l'hétérocodeine

Hétérocodéine.

comparée à celle de la codéine permet d'établir l'importance respective des deux hydroxyles de la morphine, l'un (alcoolique) étant conservé dans la codéine, alors que c'est l'autre (phénolique) qui est maintenu dans l'hétérocodéine.

Le tableau ci-après donne les doses efficaces de la morphine et de ces deux substances ainsi que les doses mortelles pour la souris (7).

Doses efficaces et doses mortelles de la morphine et de ses deux éthers méthyliques (en mg. d'alcaloïde par kilo d'animal).

	CODÉINE.	MORPHINE.	HÉTÉROCODÉINE.
Dose mortelle moyenne pour la souris	241	531	72
Doses convulsivantes	150	531	65
Analgésie	8	0,75	0,56
Action dépressive centrale	16	4	0,75
Respiration	1,6	0,37	0,12
Intestin	16	4,5	2
Action émétique	> 8	0,3	> 0,56

Ainsi, tandis que la méthylation de l'hydroxyle phénolique (codéine) diminue tous les effets morphiniques, la méthylation de l'hydroxyle alcoolique (hétérocodéine) les renforce, aussi bien le pouvoir analgésique et l'action dépressive centrale que l'action sur la respiration et sur l'intestin. De même, la toxicité est modifiée dans les deux sens opposés. Par contre, les effets émétiques sont diminués et l'action convulsivante accrue par l'une aussi bien que par l'autre méthylation.

5° **Oxydimorphine** (pseudomorphine, déhydrodimorphine). — Ce dérivé s'obtient par oxydation de la morphine soit par certaines oxydases ou peroxydases, soit par le ferricyanure de K, soit par oxydation catalytique (8). Travers (9) avait déjà montré que ce dérivé est inactif par voie buccale ou sous-

(1) EDDY et REID, *J. Pharm. exp. Ther*, 1934, *52*, 468.
(2) GOTTLIEB, *Münch. med. Woch.*, 1926, *73*, 595. — KREHL, *Ibid.*, p. 596.
(3) EDDY, *J. Am. med. Assoc.*, 1933, *100*, 1032.
(4) WALTON et LACEY, *J. Pharm. exp., Ther.* 1935, *54*, 53.
(5) GRUBER et BRUNDAGE, *Ibid.*, 1935, *53*, 445, 1201.
(6) KRUEGER, *Ibid.*, 1934, *50*, 254 ; 1934, *51*, 139.
(7) EDMUNDS, EDDY et SMALL, *J. Am. med. Ass.*, 1934, *103*, 1418.
(8) FULTON, *Am. J. Pharm.*, 1933, *105*, 503, 511.
(9) TRAVERS, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, *44*, 123.

cutanée, sans doute à cause de sa faible résorption, mais par voie intraveineuse il produit des effets qui se rapprochent de ceux de la morphine (salivation, nausées, vomissements, diarrhée, hypotension, paralysie respiratoire). Schmidt et Livingstone signalent surtout l'action hypotensive chez le chien et le chat (mais non chez les rongeurs) par voie intraveineuse (1). La prétendue analogie des symptômes de l'intoxication par ce dérivé avec ceux de l'abstinence morphinique n'est que superficielle. Cahen (2) a formulé des conclusions analogues.

§ 4. — Dérivés de la morphine avec conservation de l'hydroxyle alcoolique et avec méthylation de l'hydroxyle phénolique (codéine et ses isomères ainsi que leurs dérivés hydrogénés).

On connaît trois isomères de la codéine : l'un, l'isocodéine, dérive, comme la codéine et la morphine, d'un noyau phénanthrénique tétrahydrogéné en 5.6 et en 9.10, avec l'hydroxyle alcoolique en 6, alors que les deux autres, la pseudocodéine et l'allopseudocodéine, dérivent d'un noyau tétrahydrogéné en 7.8 et en 9.10, avec hydroxyle alcoolique en 8.

Ces quatre isomères forment donc deux groupes distincts : codéine et isocodéine d'une part, pseudocodéine et allopseudocodéine de l'autre (3) ; dans chacun de ces groupes les deux termes sont des diastéréo-isomères, c'est-à-dire qu'ils diffèrent par la position respective de H et de OH de la fonction alcool CHOH, H étant en avant du plan du tableau dans l'un et en arrière dans l'autre. L'étude pharmacodynamique de ces quatre isomères montre que la diastéréo-isomérie influence plus les effets morphiniques que ne le fait l'isomérie due à l'hydrogénation en 5.6 ou en 7.8. Aussi y a-t-il lieu d'examiner séparément chacune des quatre codéines isomères (4) en y adjoignant leurs dérivés hydrogénés (5), d'abord au point de vue de leur action analgésique et dépressive, puis de leurs actions sur l'intestin et la respiration, mais en laissant de côté les effets sur la pression artérielle étudiés par Foster (6). On examinera ensuite les produits d'oxydation du groupe CHOH, qui sont, d'une part, la codéinone qui correspond à la codéine et à l'isocodéine et d'autre part la pseudocodéinone qui correspond à l'autre groupe (7).

Avant d'aborder cette étude, il convient de rappeler que l'ouverture de la chaîne azotée fixée en 9, ce qui conduit à l'α-méthylmorphimétine depuis longtemps connue, comporte, comme pour la codéine dont elle dérive, une grande diminution de l'activité morphinique.

1° Action analgésique et dépressive. Toxicité. — *a.* **Codéine et dihydrocodéine.** — Aussi bien chez le lapin que chez la souris, il y a augmentation des réflexes et action convulsivante moins marquée pour la dihydrocodéine ; celle-ci manifeste par contre une action dépressive plus profonde et plus durable. La toxicité, surtout chez la souris, est sensiblement identique (dose minimum mortelle : 225 milligrammes par kilogramme) ; il en est de même de l'action analgésique chez le chat. L'action respiratoire de la codéine chez le rat et chez le lapin est 4 fois moins forte que celle de la morphine (8).

b. **Isocodéine et dihydro-isocodéine.** — Tandis que l'action analgésique chez le chat est plus de 10 fois supérieure pour la dihydrocodéine, il y a peu de

(1) SCHMIDT et LIVINGSTONE, *Ibid.*, 1933, *47*, 473.

(2) CAHEN, Thèse Doct. Sc., Paris, 1935.

(3) On peut passer de l'un des groupes à l'autre par une isomérisation prototropique sous l'influence des agents déshydratants. Cette isomérisation, dont le type est fourni par linalool — géraniol, alcool phénylallylique — alcool cinnamique, comporte la formation intermédiaire d'un même ion bipolaire qui, suivant le réactif réhydratant, peut conduire à l'une ou à l'autre série. Quant au passage pour un groupe d'un isomère à l'autre, codéine à isocodéine, pseudo- à pseudoallo, il résulte de ce qu'on appelle l'inversion de Walden. — LUTZ et SMALL, *J. Am. Chem.*, 1932, *54*, 4715.

(4) EDDY, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, *45*, 361.

(5) EDDY, *Ibid.*, 1934, *51*, 35.

(6) FOSTER, *Ibid.*, 1934, *51*, 153, 170. — Voir également pour la morphine seule : SCHMIDT et LIVINGSTONE, *Ibid.*, 1933, *47*, 441.

(7) Six paires d'inverses optiques (dextrogyres et lévogyres) dérivés de la morphine méthylée sur la fonction phénol et obtenus à partir de la sinoménine ont été préparés et examinés par GOTO et TAKEBE (*Proc. Roy. Acad. Tokio*, 1933, *9*, 390) ; on trouvera plus loin l'étude de quelques-uns d'entre eux, dihydrocodéinone et dihydrothébaïnone.

(8) BARLOW, *J. Labor. clinical Medicine*, 1933, *18*, 785

différence aussi bien chez la souris que chez le lapin pour les autres effets : dépression centrale marquée, faible augmentation des réflexes ; aucun effet convulsivant, sauf à forte dose, chez le lapin. Leur toxicité est sensiblement identique chez le lapin (dose mini-

DIHYDROISOCODEINE

mum mortelle : 262 et 274 milligrammes par kilogramme) et plus faible chez la souris pour la dihydro (dose minimum mortelle : 909 milligrammes par kilogramme au lieu de 589).

c. **Pseudocodéine et dihydropseudocodéine.** — Ces deux dérivés, dont l'action analgésique est voisine, pro-

PSEUDOCODEINE

duisent chez la souris et chez le lapin la même action dépressive avec faiblesse musculaire sans convulsion ni augmentation de réflexes. Toxicité sensiblement

DIHYDROPSEUDOCODEINE

identique pour le lapin (535 et 593 milligrammes par kilogramme) ; mais, pour la souris, la toxicité est près de 2 fois moindre que celle du dihydro (975 au lieu de 1 780 milligrammes par kilogramme).

d. **Allopseudocodéine et dihydro.** — Le pouvoir

ALLOPSEUDOCODEINE

analgésique du dihydro est près de 2 fois plus fort, mais tous deux sont convulsivants avec exagération des réflexes : l'allopseudocodéine, chez le lapin et son dihydro, chez la souris ; toutefois, chez cet animal, au

DIHYDROALLOPSEUDOCODEINE

début, mêmes effets dépresseurs : cessation des mouvements rotatoires, insensibilité, etc.

On trouvera dans le tableau ci-après les doses minima efficaces pour produire chez 80 p. 100 des animaux (chat) une analgésie d'une durée d'environ cinq heures. Chaque substance a été essayée sur 20 à 40 animaux.

	DOSE minima analgésique en milligr. par kil.	DOSES produisant de l'excitation.
Codéine	8,0	20,0
Dihydrocodéine	7,2	10,0
Isocodéine	13,0	13,0
Dihydro-isocodéine	0,9	1,8
Pseudocodéine	17,8	44,0
Dihydropseudocodéine	4,2	17,0
Allopseudocodéine	13,3	44,0
Dihydroallopseudocodéine	7,0	7,0

2° **Action respiratoire.** — Les quatre isomères peuvent être divisés en deux groupes présentant l'isomérie de position de la fonction alcool : d'une part la codéine et l'isocodéine, toutes deux diastéréoisomères et qui diminuent chez le lapin la fréquence respiratoire et le volume inspiré ainsi que la sensibilité à l'action stimulante de CO^2, la codéine (2 milligrammes par kilogramme) étant aux doses liminaires plus active que l'iso ($3^{mg},2$ par kilogramme) ; d'autre part, la pseudo- et l'allopseudocodéine qui sont presque sans action, la première n'étant efficace qu'à des doses 40 fois plus fortes que pour la codéine (moyenne 82 milligrammes par kilogramme), la seconde seulement aux doses convulsivantes (1).

Quant aux dérivés dihydrogénés de ces quatre isomères (2), on constate que l'hydrogénation renforce l'action dépressive respiratoire de l'isocodéine (1 milligramme par kilogramme au lieu de $3^{mg},2$) et de l'allopseudocodéine (β-diastéréo-isomère) (4, 5 milligrammes), alors que l'action des deux diastéréoisomères α correspondants, α-codéine ($2^{mg},5$) et pseudocodéine (100 milligrammes), est à peine modifiée ou plutôt légèrement augmentée.

(1) WRIGHT, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *51*, 327.
(2) WRIGHT, *Ibid.*, 1934, *51*, 343.

3° **Effets sur l'intestin** (1). — Les quatre codéines isomères possèdent qualitativement les mêmes effets que la morphine, mais sont quantitativement beaucoup plus faibles ; on peut les classer comme suit : isocodéine, codéine, pseudocodéine et allopseudocodéine, ces deux dernières étant environ 20 à 50 fois, la codéine 10 fois et l'isocodéine 4 fois moins actives que la morphine, aussi bien pour ce qui concerne la diminution de fréquence des contractions rythmiques que pour l'augmentation du tonus chez le chien après injection intramusculaire.

§ 5. — Dérivés de la morphine avec remplacement de l'hydroxyle alcoolique par un carbonyle cétonique et méthylation de l'hydroxyle phénolique (codéinone et ses isomères ainsi que leurs produits hydrogénés).

Ces dérivés comprennent, d'une part, la codéinone et son produit d'hydrogénation, la dihydrocodéinone ou dicodide, et son dérivé (2) la dihydrohydroxycodéinone ou eucodal, porteur d'un hydroxyle supplémentaire en 7, ces deux derniers étant utilisés en thérapeutique depuis une dizaine d'années; d'autre part, la pseudocodéinone et la dihydropseudocodéinone qui jusqu'ici n'ont pas encore été l'objet d'applications cliniques.

Dihydrocodéinone ou Dicodide (Knoll). — Il existe deux dihydrocodéinones inverses optiques dont Goto et Takebe (3) ont étudié comparativement les effets ; la dextrogyre s'obtient à partir de la sinoménine (action de Br, puis déshalogénation par H) (4) ; le dérivé lévogyre a été préparé à partir de la dihydrothébaïne par HCl (5). Ce dernier est plus toxique que l'isomère droit et présente les diverses propriétés morphiniques (action analgésique, dépression respiratoire, dressement de la queue chez la souris) qui manquent à son congénère dont les effets sont surtout convulsivants (6).

L'action analgésique de la dihydrocodéinone lévogyre chez le chat est 2 fois moindre (1^{mg},28 par kilogramme) que celle de la morphine (0^{mg},75), mais 6 fois supérieure à celle de la codéine (8 milligrammes) et de la dihydrocodéine (7^{mg},2). Sa toxicité chez la souris (85^{mg},7 par kilogramme) est voisine de celle de la dihydromorphinone (dilaudide), mais l'accoutumance chez le chien et chez le singe est obtenue moins facilement qu'avec la morphine ou le dilaudide et les phénomènes d'abstinence sont moins sévères (7).

Au point de vue respiratoire, la dihydrocodéinone diminue l'activité respiratoire à la dose de 0^{mg},3 par kilogramme chez le lapin. Aux doses plus élevées, au-dessus de 1 milligramme, il y a le plus souvent augmentation générale de l'excitabilité réflexe, mais sans que le volume respiratoire reprenne son taux normal (8).

§ 6. — Dérivés mono- et diacétylés de la morphine, de la dihydromorphine et de la codéine.

Il n'existe qu'un seul dérivé diacétylé de la morphine connu depuis longtemps sous le nom d'héroïne. Quant aux deux dérivés monoacétylés que peut donner la morphine, un seul est connu, l'α-acétylmorphine, dans laquelle c'est l'hydroxyle alcoolique qui est acétylé, l'hydroxyle phénolique étant libre (9).

1° **α-Acétylmorphine** (10). — L'α-acétylmorphine ne peut pas être obtenue par acétylation directe de la morphine, mais seulement par hydrolyse aqueuse ménagée de la diacétylmorphine en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine. Elle possède les mêmes propriétés que la morphine, nettement renforcées, ce qui permet de conclure au rôle favorable de l'hydroxyle phénolique libre, comme pour l'hétérocodéine. Toutefois, cette conclusion n'est pas rigoureusement fondée, puisque dans la diacétylmorphine où les deux hydroxyles sont acétylés, les propriétés morphiniques sont également renforcées, mais l'on peut cependant supposer que dans l'organisme il se produit la même hydrolyse qu'*in vitro* et que dans la cellule intéressée c'est l'α-acétylmorphine qui intervient et non la diacétylmorphine.

2° **Dérivés dihydrogénés de l'α-acétylmorphine et de la diacétylmorphine**. — Ces deux dérivés sont moins actifs que leurs générateurs, l'α-acétyl- et la diacétylmorphine, au point de vue des principales propriétés morphiniques : effets analgésiques, action dépressive centrale et action sur l'intestin ; mais ils sont cependant plus toxiques. Il est curieux de noter cet affaiblissement des propriétés morphiniques par l'hydrogénation des dérivés acétylés de la morphine, alors que l'hydrogénation de la morphine (11) et de la codéine renforce ces mêmes propriétés.

(1) Krueger, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *50*, 254.

(2) Un autre dérivé appelé acédicone ou acétyldiméthylodihydrothébaïne peut être considéré comme le dérivé acétylé de la forme énolique de la dihydrocodéinone.

(3) Goto et Takebe, *Proc. Roy. Acad. Tokio*, 1933, *9*, 390.

(4) Goto, Takebe et Mitusi, *Lieb. Ann.*, 1931, *489*, 86.

(5) Speyer et Sarre, *D. ch. Ges.*, 1924, *57*, 1404.

(6) Il en est de même pour les deux dihydrothébaïnones inverses optiques ; la lévogyre, qui est issue de la thébaïne, a une action morphinique que ne possède pas la dextrogyre produite par réduction de la sinoménine par HgNa. Il se forme en même temps du *d*-dihydrothébaïnol qui est convulsivant, alors que le *l*-dihydrothébaïnol qui dérive de la thébaïne ne l'est pas.

(7) Eddy et Reid, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *52*, 418.

(8) Wright et Barbour, *Id.*, 1935, *53*, 34.

(9) La β-acétylmorphine serait le dérivé acétylé sur l'hydroxyle phénolique. Certains auteurs ont décrit sous ce nom une monoacétylmorphine, mais en réalité ils ont obtenu le dérivé α, de sorte que la β-acétylmorphine est encore inconnue.

(10) Eddy et Howes, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, *53*, 130.

(11) Eddy et Reid, *Id.*, 1934, *52*, 468.

§ 7. — Accoutumance expérimentale à la morphine (1).

Depuis la revue que Mlle Jeanne Lévy (2) a consacrée à l'accoutumance expérimentale aux poisons, dans laquelle une trentaine de pages ont été consacrées à l'accoutumance de la morphine, ce problème a fait l'objet de multiples recherches.

Chez le chien, l'accoutumance (3) se produit plus rapidement par administration répétée de fortes doses de morphine, qu'à l'aide de faibles doses. Elle a été réalisée par Cahen (4) chez divers animaux (chien, lapin, cobaye, souris) ; sans être aussi nette que chez l'homme, elle se manifeste par ses deux caractères essentiels : tolérance vis-à-vis de la dose mortelle et diminution progressive des effets du poison sur divers appareils ou organes. On a constaté toutefois que cette accoutumance n'est pas générale. D'après Schmidt et Livingstone (5), elle s'établit plus rapidement au niveau des vaisseaux sanguins des centres respiratoires et vaso-moteurs qu'au niveau du cerveau et du tube digestif. Chez le rat elle se caractérise non seulement par un émoussement des effets sédatifs de la morphine, mais aussi, lorsque l'injection de la morphine est retardée, par une hyperexcitabilité rappelant les troubles de l'abstinence chez l'homme (Himmelsbach, Gerlach et Stanton) (6).

L'étude des variations de la teneur en morphine des tissus dans l'accoutumance reste toujours un sujet de préoccupations pour les chercheurs (7). Cahen a comparé la plupart des méthodes de dosage de la morphine et montré qu'elles ne permettent pas de doser l'alcaloïde dans les tissus, avec précision, à une dose inférieure à 0mg,20 par prise d'essai (*loc. cit.*, p. 71-86). C'est seulement dans l'urine que l'on peut retrouver assez régulièrement la morphine, aussi bien chez les individus accoutumés (8 et 9) que chez ceux qui ne le sont pas ; mais la teneur en morphine chez les uns et chez les autres est sensiblement la même.

La recherche de la pseudomorphine (oxydimorphine ou déhydrodimorphine) dans les tissus des animaux accoutumés a été entreprise par divers auteurs (10) ; les résultats ont été négatifs [Cahen, *loc. cit.*, p. 100 ; Fulton (11), Leulier (12)], ce qui exclut toute explication de l'accoutumance par une diminution de la morphine circulante qui résulterait d'une oxydation plus marquée chez l'accoutumé, oxydation qui théoriquement n'est pas impossible, puisque les oxydases (tyrosinase de *Russula delica*) et même l'oxyhémoglobine (Leulier, *loc. cit.*) peuvent transformer la morphine en oxydimorphine. Cette constatation est d'autant plus intéressante que l'on avait attribué à l'oxydimorphine des propriétés excitantes s'opposant aux effets sédatifs de la morphine et expliquant l'émoussement de ces effets chez l'accoutumé. Or, nous avons vu plus haut (p. 10) que l'oxydimorphine n'a pas de telles propriétés.

L'étude de la composition et des propriétés du sang chez les accoutumés a fait l'objet de quelques travaux. Jintetsu Oh (13) et Rinkel (14) ont observé une augmentation de la vitesse de sédimentation au cours de l'accoutumance. Cahen a constaté une hypoglutathionémie chez l'animal accoutumé à la morphine (*loc. cit.*, p. 127). L'hyperglycémie produite par l'injection de morphine diminue au cours de l'accoutumance chez le lapin (Asho-Ro) (15) ainsi que chez le chien (Cahen, *loc. cit.*, p. 34). Par contre, un arrêt brusque dans l'administration de la morphine produit une hyperglycémie chez l'opiomane (Shoren Cho) (16), chez le lapin (Asho-Ro, *loc. cit.*), chez le chien (Cahen, *loc. cit.*, p. 157). La diminution de l'effet hyperglycémique s'obtient par administration répétée d'autres alcaloïdes opiacés : codéine, papavérine, narcotine, qui sont réputés comme ne provoquant pas d'accoutumance (Asho-Ro).

D'autre part, l'hyperglycémie provoquée par administration de glucose est plus intense et plus prolongée chez le chien accoutumé à la morphine [Bire (17) ; Anton et Birk (18)]. Vassal (19) a, dans l'accoutumance chez le chien, étudié l'hyperglycémie

(1) L'accoutumance à la codéine, quoique rare, a été constatée par divers auteurs. HIMMELSBACH, *Am. med. Assoc. Claveland, Ohio*, 1934. — D. SLIGT, *Can. med. Assoc. J.*, 1935, *32*, 69.

(2) *Bull. Soc. chim. biol.*, 1934, *16*, 631. Dans cette revue Mlle Jeanne Lévy a étudié séparément les substances à action dépressive sur les centres nerveux et celles dont les effets s'appliquent à divers autres appareils généralement périphériques. Dans ce dernier groupe elle a étudié, d'une part, l'arsenic, la caféine, les nitrites, le nitrate d'urane et l'atropine pour lesquels les phénomènes d'accoutumance sont très nets, d'autre part la nicotine, la strychnine, la cocaïne pour lesquelles l'accoutumance n'a pas pu être établie avec certitude. Quant aux substances à action dépressive centrale, elles comprennent, en dehors de la morphine, les hypnotiques, le chanvre indien et l'alcool.

(3) SCHMIDT et LIVINGSTONE, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *47*, 443.

(4) CAHEN, Thèse doct. sc., Paris, 1935, p. 13.

(5) SCHMIDT et LIVINGSTONE, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *47*, 411.

(6) HIMMELSBACH, GERLACH et STANTON, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, *53*, 178.

(7) PLANT et PIERCE, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, *49*, 432. — IKESHIMA *Jap. J. med. Sc.*, 1934, *8*, 91.

(8) Io et RIN, *J. med. Assoc. Formosa*, 1933, *32*, 94.

(9) YOKOTA *Jap. J. med. sc. Trans. Pharm.*, 1934, *8*, 94.

(10) WOLFF, RIEGEL et FRY, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *47*, 391, 410.

(11) FULTON, *Am. J. Pharm.*, 1933, *105*, 54.

(12) LEULIER et DREVON, *C. R. Ac. sc.*, 1931, *192*, 1283.

(13) JINTETSU OH, *J. of med. Assoc. Formosa*, n° 10, octobre 1934.

(14) RINKEL, *Hauptvers. d. Psych. ver d. Rhein rev. Köln*, Sitz, 1932.

(15) ASHO-RO, *J. of med. Assoc. Formosa*, *33*, n° 3, mars 1934.

(16) SHOREN CHO, *Fol. Pharm. Jap.*, *17*, 2, 20 janvier 1934.

(17) BIRK, Inaug. Diss. Giessen, 1933 (*Physiol.*, *85*, 1935).

(18) ANTON et BIRK, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1935, *177*, 226, 234.

(19) VASSAL, Thèse méd. Toulouse, 1933.

morphinique et proposé le glucose comme adjuvant de la cure de désintoxication morphinique. Cependant, pour cette cure, certains auteurs ont proposé l'insuline seule ou associée à certains lipoïdes fixateurs de morphine (1).

Comme modifications fonctionnelles, le réflexe salivaire, qui apparaît chez le chien accoutumé à la morphine, n'est modifié ni par l'énervation du sinus carotidien (Heymans et Bouckaert) (2) qui augmente le tonus sympathique, ni par l'injection d'un poison sympatholytique tel que la yohimbine (Cahen, *loc. cit.*, p. 155). Le réflexe oculo-cardiaque n'existe pas chez le chien accoutumé à la morphine et réapparaît (prédominance du tonus vagal) après quarante-huit heures d'abstinence (Cahen, *loc. cit.*, p. 153).

L'étude de la réactivité de l'animal hyposensible à la morphine vis-à-vis des autres modificateurs du système nerveux central a été poursuivie systématiquement. Jan Smilga (3) constate une diminution de l'action anesthésiante locale de la cocaïne chez le lapin accoutumé à l'héroïne. Cahen reconnaît chez le lapin accoutumé à la morphine une hypersensibilité du centre thermorégulateur vis-à-vis des antipyrétiques (antipyrine) (4), des agents pyrétogènes à action centrale et périphérique (macéré de levure de bière, vaccin Dmelcos, tétrahydro-β-naphtylamine) et, au contraire, une hyposensibilité vis-à-vis d'hyperthermisants à action exclusivement périphérique (alpha-dinitrophénol) (5). Enfin, le chien et la souris hyposensibles à la morphine deviennent hypersensibles vis-à-vis des hypnotiques à action surtout corticale (chloralose, .avertine), sans être modifiés dans leur réactivité vis-à-vis d'un hypnotique à action surtout subthalamique (butyl-éthylmalonylurée) (6). Dietrick et Obsusted (7) ont étudié les variations de la chronaxie d'un nerf moteur ou d'un réflexe de flexion dans l'accoutumance et dans les troubles de l'abstinence ; cette chronaxie n'est pas changée par un régime riche en cations ou en parathormone.

Notons pour terminer un certain nombre de travaux concernant les modifications histologiques qui se produisent dans les tissus, non seulement dans les organismes accoutumés (8, 9), mais aussi dans les cultures de tissus (10, 11) et qui dans l'ensemble confirment l'existence d'une modification cellulaire dans l'accoutumance.

Ma a constaté dans l'intoxication chronique par la morphine chez le rat des modifications importantes dans les globules rouges et blancs ainsi que dans les plaquettes (*Chinese J. Physiol.*, 1932, t. VI, 359 ; 1933, t. VII, 287).

Dans l'étude qu'il a entreprise sur les modifications cytologiques des cellules des tissus chez le rat morphinisé, Ma (12) a constaté que la quantité de lipides contenue dans ces cellules dépendait de la durée des intervalles de morphinisation et de la gravité des symptômes de la morphinomanie. Il a observé que pendant les processus d'abstinence, l'animal présente des périodes de dépression et de somnolence et, si l'on sacrifie l'animal, l'examen histologique révèle l'absence des lipides ou seulement des quantités minimes. D'autre part, si, pendant cette période d'abstinence, on administre une quantité suffisante de lécithine la dépression et la somnolence disparaissent et, après sacrifice de l'animal, on trouve une grande quantité de lipides dans les tissus. Aussi Ma a proposé de réaliser la cure de morphinomanie et d'opiomanie par de fortes quantités de lécithine prises par la voie buccale (13).

IV. — POISONS DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

PAR

Jeanne LÉVY

Les recherches concernant les poisons du système nerveux autonome ont été extrêmement nombreuses pendant les vingt dernières années (14) ; aussi a-t-il paru indispensable aux physiologistes et aux pharmacologues de passer en revue l'ensemble des faits acquis, de classer les résultats obtenus, de critiquer les diverses interprétations émises pour expliquer le mécanisme d'action de cette catégorie de substances. C'est pourquoi, à la VIIIe Réunion de l'Association des physiologistes, deux rapports étaient confiés à M. le professeur L. Lapicque (15) et à Z.-M. Bacq (16) concernant les excitants et les paralysants dans le domaine du système nerveux autonome. Sans entrer dans le détail de ces rapports si documentés qui tentent de concilier les données classiques et les faits nouveaux, leur importance au point de vue pharmacologique est trop grande pour ne pas insister ici sur les points principaux qu'ils relatent.

Tout d'abord, il ressort de ces deux rapports que, s'il existe réellement des familles pharmacologiques dont les actions sont identiques à l'excitation ou à la section des nerfs sympathiques et parasympathiques, il n'a pas été démontré que ces substances agissent directement sur les terminaisons nerveuses sympa-

(1) Delaville et Dupouy, *Bull. Acad. méd.*, 1934, *111*, 441.
(2) Heymans et Bouckaert, *C. R. Soc. biol.*, 1933, p. 711.
(3) Smilga, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, *175*, 338.
(4) Cahen, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *115*, 817.
(5) Cahen, *Ibid.*, 1935.
(6) Cahen, *Ibid.*, 1934, *115*, 819.
(7) Dietrick et Obsusted, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1933, *30*, 1102.
(8) Ma, *Am. Journ. Phys.*, 1932, p. 1631 ; *Psych. Biol.*, 1934, *38*, p. 638.
(9) Hayashi, *J. Orient. med. South. Mandchuria*, 1934.
(10) Okuda, *Fol. Pharm. Jap.*, 1933, *17*, p. 7 ; *16*, p. 2.
(11) Semura, *Fol. Pharm. Jap.*, 1933, *17*, p. 45.
(12) Ma, *Chinese J. Physiol.*, 1931, *5*, 251.
(13) L'abondance des matières nous oblige à remettre à un prochain numéro les chapitres *Hypnotiques* (Tiffeneau), *Antiseptiques locaux*, (Sivadjian), *Antipyrétiques* (Sivadjian).
(14) Nous nous sommes limités à signaler les bibliographies de 1933 à 1935.
(15) L. Lapicque, *VIIIe Réunion de l'Association de physiologistes de Nancy* (23-26 mai 1934), p. 63 ; *Ann. de physiologie et de physicochimie*, *10*, 1934, 555.
(16) Z.-M. Bacq, *Ibid.*, p. 468.

thiques ou parasympathiques ; il semble même que les substances envisagées ne sont pas neurotropes et que l'action pharmacodynamique se localise, au delà du nerf, sur l'organe périphérique. Aussi, pour ne pas préjuger des faits, en dépit des raisons de commodité de langage et d'enseignement, L. Lapicque propose de cesser d'employer les expressions d'excitants du système nerveux autonome, de sympathicotropes et de parasympathicotropes utilisées pour la première fois en 1910 par Barger et Dale, et de les remplacer par les expressions sympathomimétiques et parasympathomimétiques. Quant aux substances qui agissent comme si elles paralysaient le système nerveux autonome, on peut les considérer comme des antagonistes des sympatho- et des parasympathomimétiques et les désigner, tout au moins provisoirement, par les expressions sympatho- et parasympatholytiques (1).

D'autre part, Bacq, s'appuyant sur les recherches de Lœwi, de Dale (2), de Cannon (3), d'Asher et de ses collaborateurs (4) sur le transport humoral des excitations nerveuses, recherches auxquelles il a d'ailleurs pris part (5 et 6), admet que l'excitation des fibres post-ganglionnaires sympathiques libère une substance qui est de l'adrénaline ou un dérivé voisin, et que l'excitation des fibres parasympathiques donne naissance à un éther instable de la choline, vraisemblablement l'acétylcholine. D'ailleurs, en ce qui concerne le transport humoral des excitations nerveuses sympathiques, théorie à laquelle se rallie complètement L. Lapicque, deux conceptions s'affrontent actuellement. Cannon et Rosenblueth (3) admettent que la substance libérée, la sympathine, se combine, suivant les organes, dans les cellules, soit à une substance excitatrice E, soit à une substance inhibitrice I, pour fournir des complexes chimiques agissant sur les cellules. Par contre, Bacq pense que la substance libérée par la stimulation des fibres post-ganglionnaires, substance qui, comme le démontrent les spectres d'absorption obtenus par V. Henry et Bacq (7), appartient à la série du catéchol, agit directement sur les organes. D'ailleurs, cette nouvelle conception (8), comme le signale L. Lapicque, ne fait que reculer le problème, puisqu'elle n'explique nullement, ni comment les nerfs stimulés font apparaître des substances chimiques à leur extrémité, ni comment ces substances déterminent le fonctionnement des organes innervés par ces nerfs.

§ 1. — Sympathomimétiques parfaits.

Nous ralliant à l'opinion de Bacq (9), nous avons considéré comme sympathomimétiques parfaits uniquement la sympathine de constitution encore non déterminée, et l'adrénaline, qui reproduit exactement tous les effets de l'excitation du système nerveux sympathique (10). Elle agit sur des organes embryonnaires non encore innervés ; son action est d'une part paralysée par l'ergotamine et l'ergotoxine et d'autre part sensibilisée par la cocaïne. Tous les autres succédanés de l'adrénaline qui ne répondent pas à ces conditions sont étudiés ci-dessous sous la dénomination de sympathomimétiques imparfaits. Suivant la conception de Bacq (*loc. cit.*, page 24 et 9), un sympathomimétique parfait qui devrait avoir les mêmes propriétés que la substance libérée par l'excitation du sympathique aurait uniquement une action cellulaire.

Adrénaline. — L'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'adrénaline est toujours poursuivie. C. Heymans (11) a présenté au I[er] Congrès français de thérapeutique un rapport sur la pharmacodynamie de l'action vasomotrice et cardiaque de l'adrénaline, dans lequel il rappelle que de nombreux mécanismes sont invoqués pour expliquer soit l'action hypotensive de l'adrénaline au cours de la phase hypertensive, soit l'action hypotensive secondaire qui suit l'hypertension : excitation des centres vasodilatateurs (Anrep et Starling, R.-Th. Gayet et M. Guillaumie, A. Tournade et Malméjac) ; excitation indirecte des centres (Brown) ; excitation non spécifique par voie exclusivement réflexe, par action

(1) D'ailleurs, peu satisfait de ces termes, L. Lapicque (*loc. cit.*, p. 24) attire l'attention sur la possibilité d'une nouvelle nomenclature, en utilisant comme base le mot « gliode » introduit par Bottazi, il y a une dizaine d'années, pour désigner une structure colloïdale particulière du protoplasma ; l'action rendant le gliode plus mobile, plus capable d'absorber de l'eau, pourrait être appelée gliocinèse, l'action inverse étant désignée sous le nom de glioclérie. Les parasympathomimétiques seraient donc gliocinétiques, tandis que les parasympatholytiques seraient gliosclériques. Malheureusement pour les sympathomimétiques, ces notions paraissent en défaut, car tandis que parasympathomimétiques et sympathomimétiques sont antagonistes, leurs actions sur le protoplasma se produisent dans le même sens.

(2) H. DALE, *Journ. of Physiol.* *80*, 1933, p. 10 et 16.

(3) W. B. CANNON et A. ROSENBLUETH, *Science*, *78*, 1933, 43 ; *Americ. J. of Phys.*, *104*, 1933, 537. — A. ROSENBLUETH et W.-B. CANNON, *Ibid.*, 105, 1933, 659. — A. ROSENBLUETH et D. MC RIOCH, *Ibid.*, *106*, 1933, 365 et 381.

(4) F. KELLER, *Zeitsch. f. Biol.*, *93*, 1933, 363. — F. TSCHANNEN, *Ibid.*, p. 459.

(5) Z.-M. BACQ et L. BROUHA, *Archiv. intern. physiol.*, *36*, 1933, 167. — Z. M. BACQ, *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, *47*, 1934, 123.

(6) Z.-M. BACQ et H. FRÉDÉRICQ, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 76.

(7) VICTOR HENRY et Z.-M. BACQ, *C. R. Ac. Sc.*, *196*, 1933, 145 ; cette conclusion est confirmée par G. VIALE, *Arch. intern. phys.*, *36*, 1933, 418.

(8) Il est bon, d'ailleurs, d'après Z.-M. BACQ (*loc. cit.*), de faire quelques réserves et de préciser que l'hypothèse d'une substance intermédiaire libérée par excitation des nerfs n'exclut pas l'existence d'une transmission électrique.

(9) Z.-M. BACQ, Essai de classification des substances sympathomimétiques, Hermann et C[ie], 1934.

(10) Z.-M. BACQ, *C. R. Soc. biol.*, *110*, 1932, 568, a pu montrer, contrairement à l'opinion classique, que l'adrénaline a, chez le cheval, une action excito-sécrétrice nette sur les glandes sudoripares ; chez le chat, Z.-M. BACQ, *Arch. intern. Phys.*, *36*, 1933, 167, observe une légère sécrétion des glandes sudoripares énervées, sous l'influence d'adrénaline diluée, expériences confirmées par A. FROHLICH et E. ZAK, *Arch. exp. Phat. und Pharm.*, *168*, 1932, 620.

(11) C. HEYMANS, *Premier Congrès français de thérapeutique*, p. 329.

au niveau des zones vasosensibles de l'aorte et des sinus carotidiens (C. Heymans). A la suite de ce rapport, de nouveaux travaux ont été publiés sur ce même sujet par Tournade et Malméjac (1), R. Gayet et ses collaborateurs (2), par des élèves de Heymans (3).

D'autre part, Ungar (4) a analysé l'action de l'adrénaline sur les artères cérébrales ; tandis que, chez le chien normal, l'adrénaline est à peu près sans action sur les artères cérébrales, certaines substances, notamment l'yohimbine, l'ergotamine, les peptones, sensibilisent les artères cérébrales à l'action de l'adrénaline par suite d'une modification de l'excitabilité périphérique qui, à l'état normal, semble, d'après Ungar, être sous l'influence d'un système inhibiteur.

D'après C. Heymans (*loc. cit.*, 11, p. 68), l'adrénaline n'agit pas seulement sur le chronotropisme et sur l'inotropisme du cœur *in situ*, mais aussi sur le débit cardiaque et le travail du cœur; son action chronotrope négative est attribuée par divers auteurs (Anrep et Segall, Volhard) à une action directe de l'adrénaline sur le centre cardio-inhibiteur, par d'autres auteurs (Heymans) à l'influence de l'hypertension sur les zones vaso-sensibles, qui déclenche un ralentissement réflexe. D'autre part, Stella (5) admet que l'adrénaline sensibilise le centre cardio-inhibiteur vis-à-vis des excitations qui lui viennent des zones vaso-sensibles ; les expériences de Stella sont confirmées par Adli Samaan (6) qui observe, de plus, que sous l'influence de l'adrénaline le cœur est sensibilisé aux excitations vagales.

La sensibilité à l'adrénaline de l'intestin de diverses espèces animales a été examinée par Achutin (7). L'intestin du cobaye semble être le plus sensible, puis vient le chat et enfin le lapin. H. Busquet (8) a montré que l'adrénaline exerce sur l'intestin une action antitonique, sans modification du rythme. Fugashi (9) a examiné comment varie la réactivité de l'utérus de lapine non gravide à l'adrénaline, quand la réserve alcaline subit des variations. L'action de l'adrénaline est augmentée, quand la réserve alcaline augmente ; elle est diminuée, quand la réserve alcaline diminue. Ces résultats sont à rapprocher de ceux qui ont été obtenus par M. Tiffeneau et ses collaborateurs sur l'intestin isolé du cobaye (10).

L'adrénaline injectée par la voie intraveineuse (11) détermine, sur l'excitabilité de l'innervation sécrétoire de la glande sous-maxillaire, des variations qui se manifestent notamment par une diminution du temps de sommation. L'action de cette substance se porte donc sur l'élément glandulaire.

L'adrénaline inhibe la diurèse provoquée par l'ingestion d'eau, d'une solution de chlorure de sodium et d'urée ; elle accroît le taux en urée et diminue le taux en chlorure de sodium (12).

D'autre part, injectée par la voie intraveineuse (13), l'adrénaline n'exerce aucun effet sur le métabolisme gazeux des lapins et des pigeons ; par contre, chez le rat, elle agit très nettement; aussi, deux à trois heures après l'injection, la consommation en oxygène est-elle considérablement augmentée.

Chez le cobaye surrénalectomisé (14) l'administration d'adrénaline permet d'obtenir une réponse du muscle gastrocnémien qui, antérieurement, ne répondait plus à l'excitation électrique. D'autre part, l'adrénaline peut donner lieu à des phénomènes de catatonie (15).

L'hyperglycémie adrénalinique, sa dépendance soit avec la quantité d'adrénaline injectée, soit avec la voie d'introduction, a fait l'objet de toute une série de recherches (16, 17, 18, 19, 20) ; de plus, Handowski (21) a montré que la présence de cuivre favorise et paraît même nécessaire à l'action hyperglycémiante de l'adrénaline. Enfin, Sayun et Webster (22) ont examiné la distribution du glycogène dans le foie et le muscle strié du rat ayant reçu de l'adrénaline. D'autre part, l'augmentation de l'acide lactique du sang, observé après l'injection sous-cutanée d'adrénaline, n'est pas accompagnée d'une augmentation de l'acide lactique du suc gastrique (23). Roskam a montré que l'adrénaline, comme d'ailleurs d'autres sympathomimétiques imparfaits, prolonge

(1) A. Tournade et J. Malméjac, *C. R. Soc. biol.*, *113*, 1933, 163; *114*, 1934, 1247. — A. Tournade, *Bull. de l'Acad. roy. méd. Bel.*, *13*, 1933, 271.

(2) R.-Th. Gayet et D. Quivy, *C. R. Soc. biol.*, *114*, 1933, 619.

(3) Stanley, J.-G. Nowak et A. Samaan, *Ibid.*, *115*, 1934, 727.

(4) G. Ungar, *C. R. Soc. biol.*, *112*, 1933, 1284 ; *114*, 1933, 459 et 460.

(5) Stella, *Journ. of phys.*, *77*, 1932, 68.

(6) A. Samaan, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 1751.

(7) M.-N. Achutin, *Archiv. exp. Path. und. Pharm.*, *171*, 1933, 668.

(8) H. Busquet, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 40.

(9) Fugashi Yagi, *Folia pharm. Japon*, *15*, 1933, 02.

(10) *a.* M. Tiffeneau, Jeanne Levy et D. Broun, *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, *38*, 1930, 463 ; — *b.* M. Tiffeneau et D. Broun, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 1002.

(11) A. et B. Chauchard, *Ibid.*, *118*, 1934, 318.

(12) E. Zunz, A. Vesselovsky et S. Iagnov, *Arch. int. Pharm. et Thérap.*, *46*, 1933, 315 et *C. R. Soc. biol.*, *113*, 1933, 1545.

(13) G. Orestanio, *Arch. ital. sci. pharm.*, *3*, 1934, 562.

(14) Noteboom, *Proc. Roy. Acad. Amst.*, 37, 1934, 562.

(15) G. Koschinsky et P. Viaud, *Archiv. exp. Path. und Pharm.*, *170*, 1933, 492.

(16) Carrasco, Formiguera et Bieto, *C. R. Soc. biol.*, *113*, 1933, 333.

(17) A. Baudoin, H. Bénard, J. Lewin et J. Sallet, *Ibid.*, *118*, 1935, 529.

(18) M. Rotschild, *Zeit. ges. exptl. Med.*, *88*, 1933, 33.

(19) Yoshiyki Sugamma, *Folia Pharm. Japon*, *19*, 1935, 87.

(20) J. Malméjac et V. Donnet, *C. R. Soc. biol.*, *119*, 1935, 731.

(21) Handowski, *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, *49*, 1934, 1230.

(22) M. Sayun et G.-E. Webster, *Ibid.*, *45*, 1933, 290.

(23) L. Norpoth et E. Kaden, *Archiv. exp. Path. und Pharm.*, *169*, 1933, 414.

le plus souvent le temps de saignement moyen (1).

L'étude pharmacodynamique de la résorption de l'adrénaline par les diverses voies de pénétration dans l'organisme a fait l'objet d'un rapport au Ier Congrès de thérapeutique (2).

Examinons les substances qui sont susceptibles de modifier les actions de l'adrénaline, soit en les favorisant, soit en les inhibant. Tainter et ses collaborateurs (1930 à 1932) ont montré que la cocaïne est la seule substance possédant la propriété de modifier, en les amplifiant, les réponses circulatoires des amines sympathomimétiques. Bacq et Lefèvre (3) d'une part, Philippot d'autre part (4), ont repris l'étude de cette question; les premiers en utilisant la membrane nictitante du chat, le second en examinant les réactions de l'adrénaline sur la pression artérielle du chien, chez lequel les réflexes antagonistes sont éliminés par section des vagues, des nerfs dépresseurs et énervation des sinus carotidiens. Bacq et Lefebvre ont observé que la stovaïne, la tutocaïne, la pantocaïne, la scurocaïne, la nirvanine, la panthésine et l'orthoforme sensibilisent la membrane nictitante à l'action de l'adrénaline; par contre, la percaïne et la butyne ne possèdent pas cette propriété sensibilisante. Philippot constate que la propriété de sensibiliser l'organisme à l'action de l'adrénaline (4) appartient, dans la série de la cocaïne, au noyau ecgonine, mais que cette propriété s'exagère quand la fonction hydroxyle de l'ecgonine est estérifiée par l'acide benzoïque ou par un acide voisin et que l'hydrogène du groupe carboxyle est remplacé par un radical aliphatique.

Masakadu Kato et Sakip Aibaia (5) ont montré que l'adrénalone et le sympathol à faibles doses étaient susceptibles, chez le lapin, d'augmenter l'action pressive de l'adrénaline et de diminuer son action inhibitrice intestinale. H. Nishiyama (6) a observé que certains acides aminés, notamment la glucine, la leucine, l'alanine et le tryptophane peuvent potentialiser l'action vasomotrice de l'adrénaline. D'autre part, J. Delphaut signale que de petites doses de laudanosine (7) diminuent l'hypertension adrénalinique.

En 1932, Szent György signale la présence dans l'extrait de surrénale d'une substance hypertensive, la noradrénaline, qui serait 20 fois plus active que l'adrénaline, qui en dériverait. Ces expériences ne paraissent pas confirmées par Schild (8).

Une nouvelle méthode colorimétrique de dosage de l'adrénaline est donnée par Weller (9); elle est appliquée au dosage de l'adrénaline dans la glande surrénale fraîche (10). Utilisant la méthode de Viale (11), Dicker décrit une technique pour le dosage de l'adrénaline dans le sang (12). D'autre part, Velicogna (13) signale une nouvelle réaction colorée de l'adrénaline extrêmement sensible.

Il a été préparé un dérivé ferrique de l'adrénaline (14), probablement de nature quinonique, dont les propriétés se rapprochent, dans une certaine mesure, de celles de l'adrénaline.

Certaines substances injectées avant l'adrénaline sont susceptibles de sensibiliser l'organisme à cette hormone au point que son injection est suivie de syncope. L'étude du mécanisme et du traitement des syncopes adrénalino-chloroformiques a fait l'objet de toute une série de travaux (15). D'autre part, il a été signalé récemment des syncopes éther de pétrole-adrénaline (16), monochloréthane-adrénaline (17).

Enfin, nous passons en revue les états et les substances susceptibles de provoquer ou d'inhiber l'adrénalino-sécrétion. C'est ainsi que G. Viale (18) a montré que, chez l'animal vagotonique, l'adrénalino-sécrétion est plus importante que chez l'animal normal; d'autre part, le choc anaphylactique ne semble pas jouer de rôle dans l'adrénalino-sécrétion (19). R. Hazard (20) a constaté une très importante adrénalino-sécrétion provoquée par l'injection intraveineuse de chlorure de potassium. L'injection intra-artérielle de solutions salées hypertoniques et l'application de ces mêmes solutions sur le bulbe provoque de l'adrénalino-sécrétion (21 *a*). La noradrénaline, comme d'ailleurs l'adrénaline elle-même, est susceptible, à faibles doses, de jouer un rôle inhibiteur vis-à-vis de l'adrénalino-sécrétion (21 *b*). Enfin, de petites doses de tyramine (22) diminuent l'adrénalino-sécrétion, tandis que de fortes doses l'augmentent. Cette dualité d'action est due aux doubles propriétés sympathomimétiques et nicotiniques de la tyramine.

(1) J. Roskam, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 724.

(2) H. Dorlencourt, *Premier Congrès de thérapeutique*, 1933, p. 28.

(3) Z.-M. Bacq et F. Lefebvre, *C. R. Soc. Biol.*, *116*, 1934, 342; *Archiv. intern. pharm. et thér.*, *49*, 1935, 363.

(4) E. Philippot, *C. R. Soc. biol.*, *118*, 1935, 802. Philippot a montré que la pseudococaïne droite (psicaïne) pour laquelle antérieurement F. Mercier avait obtenu des résultats identiques, et la pseudococaïne racémique ne sensibilisent pas l'organisme à l'action de l'adrénaline.

(5) Masakadu Kato et Sakip Aibaia, *Japon J. Med. Sci. IV Pharm.*, 113, 1933.

(6) H. Nichiyama, *Folia Pharm. Jap.*, *16*, 1933, 13; H. Nishiyama et T. Oloda, *Ibid.*, *17*, 1933, 104.

(7) T. Delphaut, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 1011.

(8) H. Schild, *Journ. phys.*, *79*, 1933, 455.

(9) G. Weller, *Bull. Soc. Chim. biol.*, *15*, 1933, 1308.

(10) L. Binet et G. Weller, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 598.

(11) Viale, *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, 5, 1930, 1163; *Archiv. int. de Phys.*, *36*, 1933, 418.

(12) E. Dicker, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 645.

(13) A. Velicogna, *Ibid.*, *115*, 1934, 140.

(14) J. Paviot, F. Arloing, A. Morel, A. Josserand et A. Badinand, *Ibid.*, 115, 1933, 517, 521.

(15) A. Christoni, *Archiv. sci. biol.* (Italie), *19*, 1934, 480. — Garrelon et A. Tournade, Voy. *Parasympatholytiques*:

(16) L. Dautrebande, R. Martinetti et R. Maréchal, *Ibid.*, *117*, 1934, 90.

(17) H. Hermann et J. Vial, *Ibid.*, *117*, 1934, 439.

(18) G. Viale, *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, *8*, 1933, 1196.

(19) M. B. Cohen, J.-A. Rudolph, P. Wassermann et J.-M. Rogoff, *Am. Journ. Phys.*, *106*, 1933, 414.

(20) R. Hazard, *C. R. Ac. Sc.*, *197*, 1933, 1455.

(21) A. Tournade et L. Rocchisani, *a*) *C. R. Soc. biol.* *116*, 1934, 108; *b*. *Ibid.*, *116*, 1934, 1080.

(22) A. Tournade et R. Hamet, *Ibid.*, *113*, 1933, 1476.

§ 2. — Sympathomimétiques imparfaits (1).

Comme l'a déjà indiqué Bacq (*loc. cit.*), il serait préférable de ranger dans cette catégorie de substances seulement celles dont les propriétés principales se rapprochent des actions de l'adrénaline ; néanmoins, pour éviter des répétitions, la plupart de ces substances ayant été étudiées par les mêmes auteurs, nous avons cru bon de passer en revue, dans ce paragraphe, toutes les substances ayant, avec l'adrénaline, non seulement une analogie d'action, mais encore une analogie de constitution.

1° **Éphédrine.** — L'étude de l'action de l'éphédrine sur les muscles lisses (2) a été poursuivie. Chez le chien, l'éphédrine donnée par la voie intrapéritonéale agit aussi rapidement que par la voie intraveineuse (3). Cette substance est susceptible de provoquer des phénomènes de catatonie expérimentale (*loc. cit.*, 14, p. 69). L'éphédrine entrave l'accroissement du flux urinaire (*loc. cit.*, 12, p. 69) provoqué par l'eau et le chlorure de sodium; cette substance réduit le taux en chlore de l'urine et diminue la sécrétion de l'urée provoquée par la diurèse aqueuse ; de plus, elle s'oppose à l'accroissement de l'élimination des chlorures dans la diurèse provoquée par le chlorure de sodium. Le mécanisme de l'action mydriatique de l'éphédrine a été étudié par Pak et Tang (4). L'action antagoniste du véronal et de l'éphédrine a fait l'objet d'un travail expérimental effectué par Nierhoff(5). L'éphédrine a été utilisée dans des états de choc chez les hépatiques (6) dans l'hypotonie post-infectieuse et toxique et dans l'hypotonie essentielle (7).

Tainter avait déjà montré que la cocaïne ne sensibilisait pas l'organisme vis-à-vis de l'éphédrine. Ces résultats sont confirmés par Holch, Harald et Munir Kan'An (8), puis par Bacq (9) qui spécifie que la stovaïne désensibilise la membrane nictitante à l'action de l'éphédrine ; cet auteur a également observé que la plupart des anesthésiques locaux qui sensibilisent la membrane nictitante du chat vis-à-vis de l'adrénaline (pantocaïne, scurocaïne, etc.) ne la sensibilisent pas ou peu vis-à-vis de l'éphédrine.

Les différences d'action des éphédrines et des pseudo-éphédrines ont déjà été établies antérieurement par divers auteurs ; elles sont précisées chez l'homme par Dimson (10), qui constate d'une part que la pseudo-éphédrine à la dose de 13 centigrammes agit moins énergiquement que l'éphédrine à la dose de 6cg,5 et, d'autre part, que l'hypotension qui fait suite secondairement à l'injection de ces substances est plus importante avec la pseudo-éphédrine qu'avec l'éphédrine; Mouro (11), utilisant ces deux substances après rachianesthésie, constate que l'éphédrine produit une hypertension durable, alors que la pseudo-éphédrine a une action insignifiante sur la pression artérielle. Enfin, après atropine, l'action de l'éphédrine est intensifiée ; celle de la pseudo-éphédrine n'est pas modifiée (12).

2° **Tyramine.** — Bacq a examiné le comportement de cette substance vis-à-vis de la membrane nictitante du chat ; cette amine a, sur cet organe, une action durable, mais qui, néanmoins, diminue assez rapidement après cocaïne ou stovaïne ; par contre, la scurocaïne, la tutocaïne et la pantocaïne sensibilisent la membrane nictitante vis-à-vis de la tyramine (9).

L'action de la tyramine sur les muscles lisses (utérus et intestin) a été examinée avant et après ergotamine ; les résultats obtenus semblent assez variables (13).

3° **Dérivés de la 3-4-dioxyphényléthanolamine, de l'oxyphényléthanolamine, de la phényléthanolamine, de la phényléthylamine, de l'éthylamine.** — Nous passerons en revue les diverses substances qui ont été préparées et examinées dans ces deux dernières années, dont la constitution se rapproche de celle de l'adrénaline et dont les propriétés s'éloignent, pour certaines d'entre elles, tout au moins, dans une certaine mesure, de celles des sympathomimétiques parfaits.

a. **Dérivés diphénoliques.** — La 3,4-dioxyéphédrine et l'éthylnoradrénaline ont été examinées au triple point de vue de leur pouvoir hypertenseur, de leur action sur les bronches (14 et 15), de leur pouvoir hyperglycémiant (16). A.-M. Hjort a déterminé pour un certain nombre de dérivés diphénoliques la substitution qui paraît la plus favorable à l'action sympathomimétique (17) ; il constate que les 3,4-hydroxy

(1) Il est bon de signaler qu'on admet actuellement que les sympathomimétiques parfaits ont seulement une action cellulaire sans aucune action neurotrope et que les sympathomimétiques imparfaits agissent, au contraire, sur les fibres nerveuses. Cette nouvelle manière de voir est en contradiction avec les anciennes hypothèses ; en effet, on admettait que certains sympathicotropes comme l'adrénaline agissaient sur le sympathique, tandis que d'autres substances sympathicotropes, comme l'éphédrine, possédaient une double action neurotrope et musculaire.

(2) G.-H. THIENES, A.-J. HORKETT, P. PATEK et L. SCHUTTER, *Archiv. int. pharm. et thérap.*, *47*, 1934, 453.

(3) L. LIACI, *Archiv. farmacol. sper.*, *55*, 1933, 102.

(4) C. PAK et K.-T. TANG, *Chin. Journ. Phys.*, 7, 1933, 229.

(5) L. NIERHOFF, *Zeits. exper. Med.*, *88*, 1933, 430.

(6) J. LAUER, *Revue méd. chir. mal. de foie*, *9*, 1934, 269.

(7) H. SCHNETZ, *Zeit. Klin. Med.*, *126*, 1934, 535.

(8) HOLEK, HARALD, G.-O. et MUNIR KAN'AN, *Proc. Soc. ent. biol. med.*, *30*, 1933, 1087.

(9) Z.-M. BACQ, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 338 et *117*, 1934, 74. — Z. M. BACQ et F. LEFEBVRE, *Ibid.*, *107*, 1934, 75 et *Archiv. int. pharm. et thér.*, *loc. cit.*

(10) S.-H. DIMSON, *Quart. Journ. Pharm.*, 7, 1934, 23.

(11) J.-E. MOURO, *Ibid.*, 7, 1934, 32.

(12) S.-N. CHEER, C.-L. TUNG, C.-W. BIEN, *Amer. Heart Journ.*, *8*, 1933, 400.

(13) E. HOYT, P. PATEK et C.-H. THIENES, *Archiv. intern. pharm. et thér.*, *49*, 1935, 363.

(14) M.-L. TAINTER, *Ibid.*, *46*, 1933, 192. — M.-L. TAINTER, J.-R. PEDDEN et M. JAMES, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *51*, 1934, 371.

(15) K.-K. CHEN et A.-L. CHEN, *Journ. Amer. Pharm. Assoc.*, *22*, 1933, 813.

(16) R. ANDERSON et K.-K. CHEN, *Ibid.*, *23*, 1934, **295**.

(17) A.-M. HJORT, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *52*. 1934, 101.

sont les dérivés les moins toxiques et les plus actifs des groupes étudiés.

Quelques-uns de ces dérivés, l'épinine et le 3,4-dihydroxyphényl-1-amino-2-propanol ont été examinés au point de vue de leur action sur les muscles lisses (1). De plus, on a étudié l'action de l'artérénol sur le métabolisme du lapin (6) et son influence sur la distribution du glycogène chez le rat (*loc. cit.*, 22, p. 69). Enfin, l'artérénol comme l'épinine et la 3,4-dioxyéphédrine sont plus actifs sur la membrane nictitante du chat cocaïnisé que sur la membrane nictitante du chat normal ; l'action de l'épinine est, dans ce cas, puissamment sensibilisée (1).

b. **Dérivés monophénoliques.** — Tainter (*loc. cit.* 14, p. 71) a étudié l'action de la 3-méthyl-4-hydroxyphénylpropanolamine, de la 4-méthyl-3-hydroxyphénylpropanolamine ; la seconde substance estplus sympathomimétique que la première ; des dérivés du même groupe ont été examinés par A.-M. Hjort (*loc. cit.*, 17, p. 71), par Anderson et Chen (*loc. cit.*, 16, p. 71), Sayun (1) et par Hoyt et ses collaborateurs (*loc. cit.*, 13, p. 71). D'autre part, l'étude pharmacologique du sympathol est continuée par de nombreux auteurs qui comparent cette substance soit à l'adrénaline, soit à l'éphédrine 2, 3, 4). Les substances de ce groupe sont les unes plus actives sur la membrane nictitante du chat cocaïnisé, les autres moins actives (*loc. cit.*, 9, p. 71).

c. **Dérivés de la phényléthanolamine.** — Quelques substances de ce groupe ont été étudiées par Tainter (*loc. cit.*), notamment les homologues supérieurs de la phénylpropanolamine ; l'action hypertensive de ces substances diminue en même temps qu'augmente leur poids moléculaire ; l'introduction dans la molécule d'un groupement guanidique ou acétylé n'augmente pas leur activité ; la substitution d'un halogène à un hydrogène du noyau diminue l'action hypertensive, par contre l'introduction en para d'un groupe aminé double l'activité du produit initial.

Hoyt, Chen, Anderson (*loc.cit.*, p. 71) ont examiné quelques propriétés de la noréphédrine et du phénylaminoéthanol. D'autre part, Handowski (5) a étudié l'action de l'isalon C^6H^5-CHOH-CH(CH^3)-N(CH^3)(C^2H^5) qui semble avoir une action plus faible que l'éphédrine sur la pression artérielle, plus importante sur les bronches. L'étude du comportement de quelques substances de cette série sur les muqueuses nasales du cheval et de l'homme a été effectuée (6).

d. **Dérivés de la phényléthylamine.** — La substitution dans le noyau phénylé d'un groupe méthoxy de deux méthoxy en position 2-4 ou de trois méthoxy en position 3-4-5 (mescaline) fournit des produits à action hypertensive faible, dans lesquels prédomine une action dépressive. Noteboom (*loc. cit.*, 14, p. 69) a examiné, au point de vue de leur action sur le système nerveux central, des substances voisines, la 3-4-diméthoxyphényléthylamine, la 3-5-diméthoxy-4-éthoxy-, la 3-4-diméthoxy-5-éthoxy, la 3-4-diméthoxy-5-méthoxyphényléthylamine, ainsi que six dérivés analogues. La 3-4-diméthoxyphényléthylamine paraît avoir une action particulièrement importante, plus énergique même que la mescaline. Grace (7) d'une part, Elphick et Gunn (8) d'autre part, ont également étudié toute une série de substances de constitution analogue.

D'autre part, Patek et Thienes ont examiné l'action de quelques amines, notamment de la phényléthylamine, de la phénylpropylamine, de la phénylbutylamine, sur les muscles lisses isolés (9). Alles (10) a étudié l'effet sur les bronches de quelques phénylisopropylamines et Galles (11) a examiné leur action hypertensive et leur toxicité ; les dérivés isopropylés sont plus actifs, injectés par la voie intraveineuse, que les dérivés éthylés à l'azote. L'introduction d'un groupement hydroxylé dans la molécule diminue leur toxicité. Bacq (*loc. cit.*, 9, p. 71) signale que la phényl-éthylamine provoque une contraction prolongée de la membrane nictitante du chat Enfin, Hjort (12) a étudié les effets de la benzylphényléthylamine sur la pression artérielle, les muscles lisses, la respiration, les mélanophores (13).

e. **Dérivés de l'éthylamine.** — Tainter (*loc. cit.*) a préciséles actions pharmacodynamiques déjà connues de quelques amines aliphatiques de C^1 à C^5. L'amylamine déjà examinée au point de vue de son action sur les nerfs vasosensibles (14) est, sur la pression artérielle, la plus active des amines envisagées, tandis que le dérivé iso s'est montré moins actif. L'inverse se produit pour les amines en C^3, où le dérivé iso manifeste des propriétés hypertensives plus importantes. Il est remarquable que les dérivés en C^4, butyl et isobutylamine, manifestent une action hypotensive ; d'autre part, la substitution d'un hydrogène à un hydroxyle ne semble pas provoquer une grande augmentation de l'action hypertensive.

(1) M. SAYUN, *Archiv. intern. pharm. et thérap.* 45, 1933, 285.

(2) E. SCHILLING et G. KOPP, *Deuts. med. Wochens.*, 58, 1932, 1399.

(3) G. BARKAN et R. MATUSEN, *Matüsen-Orey-bladt Archiv. exp. Path. und Pharm.*, 172, 1933, 486.

(4) H. RUMFELDER, *Erlangen Diss.*, 1933, 21. — B. BEHRENS, et H. TÆGER, *Archiv. exp. Path. u. Pharm.*, 178, 1935, 64.

(5) HANDOWSKI, *Münch. med. Wochens*, 1, 1934, 326.

(6) T.-B. GRAVE et W.-G. CHRISTIANSEN, *Journ. Amer. pharm. Ass.*, 23, 1934, 35.

(7) G.-S. GRACE, *Journ. of pharm. and exp. therap.*, 50, 1934, 359.

(8) G.-K. ELPHICK et J.-A. GUNN, *Journ. of phys.*, 81, 1934, 422.

(9) P. PATEK et C.-H. THIENES, *Archiv. intern. pharm. et thér.*, 47, 1934, 241.

(10) G.-A. ALLES et M. PRINZMETAL, *Journ. of pharm. and exp. therap.*, 48, 1933, 161.

(11) GALLES, *Ibid.*, 47, 1933, 339.

(12) A.-M. HJORT, *Ibid.*, 50, 1934, 136.

(13) Mlle A. BENOIT et R. HERZOG, *Bull. Soc. Pharm.*, 42, 1935, 34, ont préparé toute une série de diamines et d'amines à fonction éthylénique dérivés de phényléthylamine. Les diamines sont hypotensives comme les diamines aromatiques ; les amines éthyléniques sont douées d'une double action éphédrinique et nicotinique.

(14) H. DE WAELE et VAN DE WELDE, *Archiv. intern. pharm., et thérap.*, 44, 1933, 173.

4° Rapport entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique. — L'étude des relations qui existent entre la constitution chimique et l'action pharmacodynamique dans le groupe des sympathomimétiques est, comme l'indiquent les nombreuses substances que nous venons de passer en revue, très complexe.

Dans son rapport au I[er] Congrès de thérapeutique, M. le professeur Tiffeneau (1) a montré que cette complexité tient à des causes diverses : complications d'ordre chimique par suite de nombreuses modifications que l'on peut faire supporter à la molécule d'adrénaline, complications d'ordre pharmacodynamique résultant de la nature diverse des effets pharmacodynamiques qui sont d'ailleurs eux-mêmes appréciés par des tests nombreux et d'inégale valeur. Après avoir passé en revue un certain nombre de substances et leurs actions respectives, M. Tiffeneau conclut que si, au point de vue pharmacodynamique, toutes les modifications apportées à la structure de l'adrénaline sont défavorables vis-à-vis de l'action sympathomimétique, au point de vue thérapeutique et en ce qui concerne la pénétration par les voies digestives, la durée des effets, la toxicité, l'adrénaline ne constitue peut-être pas la substance la plus parfaite.

D'autre part, Bacq (*loc. cit.*, 9, p. 68), a tenté, comme nous l'avons signalé ci-dessus, un essai de classification des substances sympathomimétiques) auquel nous nous sommes d'ailleurs rallié. Il groupe ces sub stances en sympathomimétiques parfaits (adrénaline, sympathine) et sympathomimétiques imparfaits (éphédrine, tyramine, etc.) ; il sera certainement nécessaire, ultérieurement, quand nos connaissances sur les points d'attaque des substances seront approfondies, de diviser cette seconde classe en plusieurs séries.

§ 3. — Sympatholytiques.

D'après L. Lapicque (*loc. cit.*, p. 67), on peut considérer les sympatholytiques comme des substances antagonistes des sympathomimétiques ; elles ne s'opposeraient pas à la formation de la substance intermédiaire après excitation des fibres post-ganglionnaires, mais empêcheraient l'action de ces substances de se manifester.

Les pharmacologues ont rangé, dans cette catégorie de poisons, l'ergot de seigle et ses alcaloïdes, l'yohimbine et ses isomères, ainsi que quelques substances synthétiques découvertes dans ces dernières années ; le plus souvent, ils se sont contentés de constater que ces substances inversent les principales actions pharmacodynamiques de l'adrénaline, sans contrôler qu'elles inhibent les actions provoquées par l'excitation des fibres sympathiques. Les méthodes employées par Bacq et qui consistent à utiliser la membrane nictitante du chat et à comparer, sur cet organe, l'action de la stimulation quantitative du sympathique cervical et celle de l'adrénaline avant les propriétés que possèdent certaines substances et après l'administration des sympatholytiques ont permis à Bacq et Frédéricq (2) de poser les bases d'une classification des sympatholytiques ; de plus, Bacq et Monnier (3), puis Bacq et Bovet (4) apportent, grâce à cette catégorie de médicaments, des arguments électro-physiologiques en faveur de l'hypothèse de la co-existence au niveau de la membrane nictitante du chat de deux processus de transmission neuro-musculaire électrique et chimique ; ces deux modes d'action peuvent être dissociés en utilisant d'une part les propriétés purement adrénolytiques de certains dérivés du dioxane (F. 933) et, d'autre part, dérivées des coumaranes de prolonger considérablement la contraction de la membrane nictitante sous l'influence de l'adrénaline.

D'autre part, L. et M. Lapicque (5) ont montré que toutes les substances inversant l'action de l'adrénaline présentent, au point de vue de leur action sur les chronaxies musculaires, une caractéristique : elles diminuent considérablement, et d'une façon durable, la chronaxie des muscles lents sans agir sur la chronaxie des muscles volontaires de la grenouille, ce qui les sépare nettement des autres substances agissant sur le système nerveux autonome.

1° Ergot de seigle et ses alcaloïdes. — Milos Hérold (6) a résumé brièvement les méthodes d'extraction et les propriétés chimiques des quatre alcaloïdes de l'ergot, isolés jusqu'ici à l'état pur. Des méthodes de dosage colorimétriques de l'ergotoxine et de l'ergotamine ont été données par divers auteurs (7, 8, 9).

D'autre part, l'étude de l'altération des préparations à base d'ergot de seigle a été faite systématiquement par Swoap, Cartland et Hart (10) qui ont utilisé, soit des méthodes colorimétriques (méthode de Smith), soit des dosages biologiques (méthode de Broom et Clark).

Les propriétés pharmacodynamiques de l'ergot et de ses alcaloïdes ont fait l'objet de divers travaux. Rothlin (1 p. 74) a examiné l'action pharmacodynamique de l'ergotamine et de l'ergotaminine et a montré que ces substances diffèrent tout autant par leur toxicité et leurs effets pharmacodynamiques que par leur

(1) M. TIFFENEAU, Rapport au *Premier Congrès de thérapeutique*, 1933, p. 237.

(2) Z.-M. BACQ et H. FRÉDÉRICQ, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 806.

(3) Z.-M. BACQ et H. MONNIER, *Ibid.*, *117*, 1934, 871 et 873.

(4) Z.-M. BACQ et D. BOVET, *Ibid.*, *118*, 1935, 361 (voir 8, p. 25).

(5) L. et M. LAPICQUE, *Ibid.*, *117*, 1934, 1045.

(6) MILOS HEROLD, *Chim. et Ind. spec.*, 1933, p. 1017, d'après *Chem. Abs.*, *28*, 1934, 257.

(7) A-N. STEVENS, *Journ. Am. pharm. Ass.*, *22*, 1933, 99.

(8) E. LOZINSKI, G.-W. HOLDEN et G.-R. DIVER, *Quart. Journ. pharm.*, *6*, 1933, 395.

(9) E. TRABUCCHI, *Atti. Soc. med. chir. Padova ecc.*, *12*, 1934, 71.

(10) O. F. SWOAP, G.-F. CARTLAND et M.-C. HART, *Journ Am. pharm. Assoc.*, *22*, 1933, 8.

structure chimique. Le même auteur (1) proteste contre les conclusions de Susanna (2) qui admet que l'inversion des propriétés de l'adrénaline par l'ergot n'est pas due à l'action sympatholytique de cette substance ; Rothlin oppose aux résultats de Susanna ses expériences personnelles. Heymans et Bouckaert (3) ont observé que, chez le chien en hypertension artérielle expérimentale aiguë ou chronique par énervation des zones vaso-sensibles, l'injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse d'ergotamine à doses variables, mais parfois relativement faibles, détermine un abaissement notable de la pression artérielle. Cette hypotension se produit tout aussi bien chez les chiens anesthésiés que chez les animaux non anesthésiés. De plus, chez le chien qui a reçu de l'ergotamine, l'inhalation de CO^2 provoque de l'hypotension artérielle. Rosenblueth et Cannon (4) ont examiné la réponse de l'adrénaline après ergotamine chez un animal dont l'aire circulatoire est limitée, par occlusion de l'aorte au niveau du diaphragme; les auteurs déduisent de leurs expériences que les vaso-constricteurs sympathiques se distribuent principalement aux muscles du squelette. Herrick (5) a montré que l'injection intraveineuse de $0^{mg},5$ à 1 milligramme de tartrate d'ergotamine cause une réduction du sang circulant et une augmentation de la pression artérielle ; d'autre part, cinq minutes après l'injection, l'action émétique de cette substance se manifeste. Pour expliquer la fermeture du pylore du lapin qui se produit sous l'influence de l'ergotamine, Frommel (6) admet, soit que l'ergotamine possède une action directe sur les fibres musculaires lisses du pylore qui se contractent, soit qu'elle ne paralyse pas totalement le sympathique. Bacq (7) a montré que l'ergotamine contracte d'une façon permanente la membrane nictitante du chat ; par contre, l'ergotaminine ne contracte pas cet organe ; la contracture provoquée par l'ergotamine n'est modifiée ni par l'énervation, ni par la cocaïnisation. Schwanson et Hargreaves ont étudié l'action de l'ergot et de ses alcaloïdes sur l'utérus de chien ; l'absorption, par voie buccale, de très faibles doses d'ergotoxine ou d'ergotamine ($0^{mg},1$ à 1 milligramme) provoque une contraction utérine, après quarante-cinq à soixante minutes, tandis que par la même voie, les extraits d'ergot agissent beaucoup plus rapidement ; les auteurs supposent que cette action si rapide des extraits d'ergot est due à un principe différent de l'ergotamine et de l'ergotoxine. D'autre part, chez le lapin, l'addition de petites doses d'ergotamine à des hypnotiques (chloral) ou des analgésiques (morphine) rend effectives des doses normalement inactives (7).

Récemment, Kussner a isolé de l'ergot de seigle l'ergoclavine et Kreitmair (8) a comparé cet alcaloïde à l'ergotoxine et à l'ergotamine en ce qui concerne notamment sa toxicité, son action vasomotrice, son action sur l'utérus ; ces trois alcaloïdes ont sensiblement la même action, tout au moins au point de vue qualitatif. Sunz (9) a également comparé ces alcaloïdes au point de vue de leur action sur la diurèse. L'action inhibitrice de l'ergoclavine, vis-à-vis de la diurèse aqueuse ou chlorurée sodique, est moins marquée que celle de l'ergotamine.

Plus récemment encore, Stoll et Burckhardt (10) ont isolé un nouvel alcaloïde de l'ergot de seigle, l'ergobasine, de formule $C^{39}H^{23}O^2N^3$, tandis que Dudley et Moir (11) ont été conduits à isoler un alcaloïde, l'ergométrine, non identique à l'ergobasine, puisque celle-ci est dextrogyre alors que la première est lévogyre ; de plus, l'ergométrine ne paraît pas posséder des propriétés adrénolytiques.

2° **Ustilago maïdis.** — Ce parasite du maïs a été utilisé comme succédané de l'ergot de seigle en accouchement et en gynécologie, puis délaissé. En 1930, Mayerhofer a attiré l'attention sur ce parasite et décrit les symptômes observés chez des enfants ayant absorbé du maïs infecté. Mais, ni Testoni (12), ni Langecker (13), n'ont pu isoler d'alcaloïdes de cette substance. L'étude pharmacodynamique des extraits d'*Ustilago maïdis* a été effectuée, dans ces deux dernières années, par Barjaktarovic, Bogdanovic et Jeanne Lévy.

L'*Ustilago maïdis* à l'état frais provoque de l'hyperglycémie ; conservé pendant un an, il ne présente plus cette propriété ; un hydrolé d'*Ustilago maïdis* injecté à des lapins, avant ou après injection d'adrénaline, provoque une diminution de l'action hyperglycémiante de l'adrénaline (14) ; cet hydrolé et l'extrait fluide d'*Ustilago maïdis* provoquent chez le chien une hypotension prolongée, une action dépressive cardiaque fugace, une paralysie transitoire du pneumogastrique, une paralysie plus durable des vaso-constricteurs rénaux, une inhibition intestinale (15 et 16). Ces deux préparations diminuent

(1) E. ROTHLIN, *a) Klin. Woch.*, *12*, 1933, 25 ; *b) Rass. Ter e Pat. clin.* 5, 1933, 409.
(2) SUSANNA, *Rass Ter e Pat. clin.* 5, 1933, 420.
(3) C. HEYMANS et J.-J. BOUCKAERT, *Archiv. intern. de pharm. et de thérap.*, *46*, 1933, 129.
(4) A. ROSENBLUETH et B. CANNON, *Amer. J. Physiol.*, *105*, 1933, 373.
(5) J.-F. HERRICK, *Proc. Soc. exp. biol. med.*, *30*, 1933, 871.
(6) E. FROMMEL, *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, *48*, 1934, 131.
(7) Z.-M. BACQ, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 338, et *Arch. intern pharm. et thérap.*, *49*, 1934, 118.
(8) SHIGEO YAMANCHI, *Fol. pharmacol. Jap.*, *16*, 1933, 309.
(9) H. KREITMAIR, *Archiv. exp. Path. und Pharm.*, *176*, 1934, 171.
(10) E. ZUNZ, *C. R. Soc. biol.*, *119*, 1935, 534.
(11) A. STOLL et E. BURCKHARDT, *C. R. Ac. Sc.*, *209*, 1935, 1680, et *Bul. Sci. pharm.*, *42*, 1935, 25.
(12) H.-W. DUDLEY et CH. MOIR, *Brit. med. Journ.*, 1935, 520.
(13) P. TESTONI, *Arch. intern. pharm. et thérap.*, *44*, 1933, 278.
(14) H. LANGECKER, *Mediz. Klinik*, 1934, 643.
(15) SF. BARJAKTAROVIC et S.-B. BOGDANOVIC, *Arch. exp. Path., und Pharm.*, *173*, 1933, 381.
(16) JEANNE LÉVY et S.-B. BOGDANOVIC, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 590.
(17) S.B. BOGDANOVIC, *Arch. intern. Pharm. et Therap.*, *48*, 1934, 255.

l'action hypertensive de l'adrénaline, inhibent son action vaso-constrictrice rénale, diminuent et même inversent son action inhibitrice intestinale. En résumé, *Ustilago maïdis* peut être, en ce qui concerne ses actions pharmacodynamiques, rapproché de l'ergot de seigle.

3° **Yohimbine.** — R. Hamet (1) a montré qu'à faibles doses l'yohimbine réduit, sans la supprimer, l'action vaso-constrictrice rénale de l'adrénaline ; de plus, chez le chien chloralosé et ayant reçu de l'yohimbine (2) à doses suffisantes, l'excitation du bout central d'un des pneumogastriques, après section au cou des deux pneumogastriques, ne produit plus qu'une faible action hypertensive, probablement d'origine cardiaque, en même temps qu'une vaso-dilatation passive rénale. Tinel et Ungar (3) montrent que l'yohimbine, comme d'ailleurs l'ergotamine et les peptones, sont susceptibles de sensibiliser les artères cérébrales à l'action de l'adrénaline au point que celle-ci, habituellement inactive sur ces vaisseaux, produit une vaso-constriction notable. D'autre part, H. Busquet et Ch. Vischniac (4) ont montré que le phényléthylbarbiturate d'yohimbine possède, outre l'action pharmacodynamique de l'yohimbine, un pouvoir cardiotonique très prononcé, mais n'est doué d'aucun pouvoir hypnotique.

D'autre part, R. Hazard (5) a montré que la spartéine est susceptible de rétablir un certain degré d'hypertension adrénalinique chez l'animal d'abord soumis à l'action de l'yohimbine. La spartéine n'est pas la seule substance susceptible d'exercer cet effet de désinversion. Dans le même ordre d'idées, R. Hamet (6) signale que l'extrait post-hypophysaire permet à l'adrénaline de manifester son action hypertensive chez le chien qui a reçu de l'yohimbine (7). Le gardénal, d'après G. Ungar (8), produit un phénomène analogue. Enfin, d'après les recherches de R. Hazard (9), l'éphédrine entre également, bien qu'elle possède cette propriété à un moindre degré que la spartéine, dans la catégorie des substances qui viennent s'opposer à l'action de l'yohimbine ; de plus, l'association éphédrine-spartéine sensibilise à l'extrême, même en présence d'yohimbine, les vaso-constricteurs rénaux à l'action de l'adrénaline.

4° **Corynanthine.** — La corynanthine, alcaloïde principal du *Pseudocinchona africana*, a été isolée, pour la première fois, à l'état cristallisé en 1909 par M. Perrot. A la même époque, Fourneau étudia ses propriétés physiques et chimiques et estima que cet alcaloïde devait être un isomère de la québrachine (yohimbine). Les recherches récentes de C.-R. Scholz (10) viennent de fixer la constitution de cet alcaloïde ; cet auteur, par saponification de la corynanthine et éthérification avec de l'alcool méthylique et de l'alcool éthylique de l'acide obtenu, isole des bases isomères de la corynanthine, qui sont identiques aux composés correspondants de l'yohimbine. Corynanthine et yohimbine sont donc des diastéréoisomères. D'après Scholz, il n'y a pas lieu de conserver dans la littérature le nom de pseudocorynanthine que R. Hamet (11) avait donné au produit basique obtenu par saponification de la corynanthine et estérification de l'acide obtenu.

Les propriétés pharmacodynamiques de la corynanthine ont été récemment passées en revue. La corynanthine provoque sur l'utérus isolé de lapine (méthode de Broom et Clark) l'inversion des effets de l'adrénaline. Son activité sympatholytique est 2 fois plus importante que celle de l'yohimbine (12) ; elle manifeste une action vaso-dilatatrice (13) et provoque l'inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline ; dans certains cas, l'apnée adrénalinique peut même disparaître après corynanthine (14). Elle est douée de propriétés anesthésiques locales qui, par la méthode de J. Régnier, se trouvent représenter 0,24 p. 100 de l'activité de la cocaïne ; à ce point de vue, elle a une action 8 fois plus faible que l'yohimbine (15). Justin-Besançon, Bovet et Denyse Kohler (16) ont comparé l'yohimbine et la corynanthine tant au point de vue de leur action anti-exophtalmique qu'au point de vue de leur action antagoniste de la mydriase adrénalinique ; la corynanthine semble être à la fois moins toxique et plus active que l'yohimbine ; de plus, la corynanthine manifeste une action myotique prolongée, alors que le myosis provoqué par l'yohimbine est bref et fait rapidement place à de la mydriase. Enfin, la corynanthine montre une action nettement hypothermisante sur la fièvre expérimentale du lapin, provoquée par l'injection de levure de bière, de tétrahydronaphtylamine, de 1-2-4-dinitrophénol (17).

5° **Substances synthétiques sympatholytiques.** — Nous avons déjà signalé en 1933 qu'un certain

(1) R. HAMET, *C. R. Ac. Sc.*, *198*, 1934, 977.
(2) R. HAMET, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 1515.
(3) J. TINEL et G. UNGAR, *Ibid.*, *112*, 1933, 758.
(4) H. BUSQUET et CH. VISCHNIAC, *Bull. de la Soc. de thérap.*, *40*, 1935, 73.
(5) R. HAZARD, *C. R. Ac. Sc.*, *194*, 1932, p. 486.
(6) R. HAMET, *Ibid.*, *115*, 1934, p. 418.
(7) FROHLICH et PICK, *Archiv. exp. path. und. pharm.*, *74*, 1913, 114, ont également montré que, chez l'animal ayant reçu des préparations d'ergot et chez lequel l'adrénaline était hypotensive, une injection de préparation hypophysaire permet à l'adrénaline de manifester à nouveau une action hypertensive.
(8) G. UNGAR, *C. R. Soc. biol.*, 117, 1934, 572.
(9) R. HAZARD et L. WURMSER, *Ibid.*, *119*, 1935, 487.
(10) C. R. SCHOLZ, *C. R. Ac. Sc.*, *200*, 1935, 1624.
(11) R. HAMET, *Ibid.*, *199*, 1934, 1658.
(12) E. ROTHLIN et R. HAMET, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 978 et *118*, 1935, 33.
(13) R. HAMET, *Ibid.*, *118*, 1935, 548 ; *C. R. Ac. Sc.*, *200*, 1935, 694.
(14) R. HAMET, *C. R. Soc. biol. 118*, 1935, 774.
(15) JUSTIN L. BESANÇON, D. BOVET et DENYSE KOHLER, *Ibid.*, *118*, 1935, 532.
(16) J. SIVADJIAN, Contribution à l'étude des médicaments antithermiques, Hermann et Cie, éditeurs, p. 43.
(17) Très récemment E. ROTHLIN et R. HAMET (*C. R. Soc. biol. 119*, 1935, 37 ont montré que la gambarine extraite d'une Rubiacée Nancléée possédait des propriétés adrénolytiques.

nombre de bases hétérocycliques dérivées de la coumarane et du phényldioxane venaient d'être préparées par E. Fourneau et ses collaborateurs ; depuis cette époque, un grand nombre de substances possédant des propriétés sympatholytiques ont été préparées et examinées au point de vue pharmacodynamique ; pour la commodité de l'exposition, nous avons classé ces substances, d'après leur constitution chimique, en trois séries.

A. **Amines à fonction éther-oxyde phénolique.** — Depuis quelques années, les propriétés sympatholytiques de quelques substances à fonction éther-oxyde phénolique ont été reconnues. Aussi a-t-on, dans divers laboratoires, effectué la synthèse d'un certain nombre de ces dérivés dans le but d'étudier leurs différentes actions pharmacodynamiques. Anan et Okazaki, examinant l'action de produits dérivés du gravitol et possédant une ou plusieurs fonctions éther-phénoliques, ont découvert leur action antagoniste vis-à-vis de l'adrénaline sur l'utérus ; d'autre part, des recherches fortuites entreprises par Jeanne Lévy et Ditz les conduisirent à reconnaître que toute une série d'amines à fonction éther-oxyde phénolique possédaient, quoique à des degrés divers, la propriété d'inverser les principales actions pharmacodynamiques de l'adrénaline. A la même époque, Fourneau, Bovet et Maderni étudièrent des séries analogues.

a. DÉRIVÉS DU PHÉNOXY-1-AMINO-2-ÉTHANE : $C^6H^5.O.CH^2-CH^2-NH^2$. — Il a été préparé et examiné :

Des amines primaires :

le phénoxy-1-amino-2-éthane (1 et 2) (J. L. 409).

Des amines secondaires :

le phénoxy-1-méthylamino-2-éthane (1) ;

le phénoxy-1-allylamino-2-éthane (J. L. 410) (1 et 2) ;

le bi(phénoxy-1-éthyl)amine (J. L. 408 (2 et 3).

Des amines tertiaires :

le phénoxy-1-diméthylamino-2-éthane (J. L. 407) (1, 2) ;

le phénoxy-1-diéthylamino-2-éthane (J. L. 413 ; F. 928) (1, 2, 4, 5) ;

le phénoxy-1-dipropylamino-2-éthane (1) ;

le phénoxy-1-diallylamino-2-éthane (1);

le phénoxy-1-pipéridyl-2-éthane (J. L. 410) (1, 2, 4) ;

Et un amino-alcool :

le phénoxy-1-éthanolamino-2-éthane (J. L. 415) (2).

b. DÉRIVÉS DU MÉTHOXY-PHÉNOXY-1-AMINO-2-ÉTHANE. — Il a été préparé et examiné :

Des amines primaires :

le méta et le paraméthoxyphénoxy-1-amino-2-éthane (5).

Des amines secondaires :

le méta et paraméthoxyphénoxy-1-méthylamino-2-éthane (5) ;

l'ortho (J. L. 412) méta et paraméthoxyphénoxy-1-allylamino-2-éthane (2 et 5).

Des amines tertiaires :

l'ortho (J. L. 411), le méta et le paraméthoxyphénoxy-1-diméthylamino-2-éthane (2 et 5) ;

l'ortho (F. 930), le méta et le paraméthoxyphénoxy-1-diéthylamino-2-éthane (4 et 5) ;

le méta et le paraméthoxyphénoxy-1-diallylamino-2-éthane (2).

Un amino-alcool :

l'orthométhoxyphénoxy - 1 - éthanolamino - 2 - éthane (J. L. 416) (2).

c. DÉRIVÉS DU THYMOXYPHÉNOXY-1-AMINO-2-ÉTHANE. — Il a été préparé et examiné :

le thymoxydiméthylamino-2-éthane (6) et le thymoxydiéthylamino-2-éthane (F. 929) (4 et 6), ainsi que le thymoxydiallylamino-2-éthane et le thymoxypipéridyléthane (6).

Des composés de constitution analogue ont été préparés à partir du carvacrol (6).

d. DÉRIVÉS DE LA FORMULE GÉNÉRALE :

$$\left.\begin{matrix} 2\ C^3H^5 \\ 6\ OCH^3 \end{matrix}\right> C^6H^3.CH^2.CH^2.N(R)^2.$$

Les auteurs japonais ont étudié les deux dérivés correspondant à $R = C^3H^5$ et C^3H^7 (6).

e. DÉRIVÉS DU β-NAPHTOXY-1-AMINO-2-ÉTHANE. — E. Fourneau et ses collaborateurs ont préparé le β-naphtoxy-1-diéthylamino-2-éthane (F. 935) et Jeanne Lévy et Cahnmann (7) le β-naphtoxy-1-diméthylamino-2-éthane (J. L. 433) et le β-naphtoxy-1-éthanolamino-2-éthane (J. L. 434).

Si l'on excepte cette dernière catégorie, toutes ces substances, le plus souvent hypotensives, manifestent à des degrés divers des propriétés antagonistes vis-à-vis de l'adrénaline. Elles sont susceptibles de diminuer et même d'inhiber soit les actions hypertensives (8) et vaso-constrictrices de l'adrénaline (1, 2, 4, 5, 6, 9), soit l'apnée adrénalinique (1 et 6), soit son action inhibitrice intestinale (2, 4) [dans ce cas les dérivés du thymol paraissent les plus actifs (4)], soit son action excitante sur l'utérus

(1) *a*) SHINJI ANAN, *Jap. J. med. Sci. Trans. IV Pharm.*, *4*, 1930, 70 ; *b*) T. OKAZAKI, *Jam. J. med. Sc. pharm.*, *6*, 1932, p. 25, et *Nagasaki Igakhai Zani*, *10*, 1932, 583 ; *c.* BUN ICHI HASAMA, *Archiv. exp. Path. Pharm.*, *153*, 1930, 161 ; *d.* KOBAYASHI, *Nagasaki Igakhai Zassi*, *8*, 1930, 801.

(2) JEANNE LÉVY et DITZ, Communication au *Congrès de thérapeutique*, 23 nov. 1933 ; *C. R. Soc. biol.*, *114*, 1933, 371 ; *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, *47*, 1934, 138.

(3) Les produits J. L. 408 et J. L. 416 sont doués de propriétés anesthésiques locales.

(4) D. BOVET et P. MADERNI, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1933, 980.

(5) YOSHIAKI FUJIMOTO, *Folia pharm. Jap.*, *17*, 1933, p. 1 et 31 ; *18*, 1934, p. 100.

(6) OKAZAKI, *Jap. J. med.*, 6, 1932, 133 ; ASAKUMA UTAKA, *Fol. pharm. Jap.*, *17*, 1933, 9 ; T. MAEDA, *Ibid.*, *18*, 1934, 79 ; K. ARIMA, *Ibid.*, *19*, 1934, 26 et 44 ; K. IBA, *Ibid.*, *18*, 1934, 55.

(7) JEANNE LÉVY et J. CAHNMANN, Expériences non publiées.

(8) Les dérivés des séries *a* et *b* paraissent à ce point de vue les plus actifs, notamment le J. L. 408 et le J. L. 416 ; les dérivés du thymol ont une action plus faible ; les dérivés du naphtol n'inversent pas l'action hypertensive de l'adrénaline.

(9) D. BOVET et Mlle A. SIMON, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 842.

(les auteurs japonais signalent notamment la grande activité des dérivés possédant la fonction thymoxy), soit l'hyperglycémie adrénalinique (Kobayashi, *loc. cit.*, 1 *d*, p. 75 et 54). D'autre part, tandis que le J. L. 407, le J. L. 413 ou le F. 928 sont sans action sur la constriction des bronches (*loc. cit.*, 2, p. 76 et 54), le F. 929 (dérivé du thymol) est doué de propriétés broncho-constrictrices notables (2). De plus, certaines de ces substances, notamment le F. 930 (3) et le J. L. 408 (4), sont douées de propriétés sédatives et peuvent prolonger la narcose provoquée par l'évipan ou par divers hypnotiques. Certains de ces dérivés, notamment le J. L. 413 ou F. 928, agissent sur l'action hypoglycémiante de l'insuline (5).

Bacq a montré que le F. 928 ou J. L. 413 (6) et que le J. L. 416 (7) sont des dérivés sympatholytiques pouvant exercer leur action paralysante aussi bien sur les effets de l'adrénaline que sur ceux de l'excitation du sympathique, ce qui les rapproche du F. 883 et du F. 993, dérivés du dioxane et du F. 878, dérivés de la coumarane ; le J. L. 407 manifeste une action antagoniste faible vis-à-vis de l'adrénaline et provoque une faible paralysie du sympathique ; le J. L. 408 inhibe plus fortement les effets de l'adrénaline que l'excitation du sympathique (7). Le J. L. 413 ou F. 928 et le J. L. 416 diminuent ou empêchent la diurèse consécutive à l'ingestion d'eau (8). Certaines de ces substances sont capables de faire rétrocéder l'exophtalmie éphédrinique ; tandis que le F. 935 ne provoque aucune rétrocession de l'exophtalmie éphédrinique, que le J. L. 413 ou F. 928 provoquent une légère rétrocession (9), certaines substances, notamment le J. L. 408 et J. L. 407, provoquent la rétrocession complète de l'exophtalmie éphédrinique (10). Enfin, R. Hazard (11) a pu montrer que le J. L. 407, le J. L. 408 et J. L. 413 ou F. 928 sont capables de voir leur action adrénolytique supprimée par la spartéine. De plus, des recherches de Jeanne Lévy et Ditz (*loc. cit.*, 2, p. 33) il ressort que la fonction éther-oxyde phénolique semble indispensable à l'action sympatholytique, puisque les éthers-oxydes alcooliques n'inversent aucune des actions pharmacodynamiques de l'adrénaline.

(1) M. Blancher, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 1185.
(2) D. Bovet, *Ibid.*, *116*, 1934, 1020.
(3) *a*) D. Bovet, M[lle] A. Simon et F. Depierre, *Ibid.*, *117*, 1934, 968 ; *b*) D. Bovet et M[lle] A. Simon, *Ibid.*, *117*, 1934, 958 ; *c*) D. Bovet, *Anesthésie et analgésie*, *1*, 21, 1935.
(4) Jeanne Lévy, Expériences inédites.
(5) E. Zunz et J. Perla, Communication à la *IX[e] Association des physiologistes de langue française*, 4 juin 1935.
(6) Z.-M. Bacq et D. Bovet, *C. R. Soc. biol.*, *118*, 1935, 35.
(7) Communication privée de Z.-M. Bacq à Jeanne Lévy.
(8) E. Zunz et F. Jourdan, *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, 1934, 48, 383.
(9) Justin-Besançon, D. Bovet, D. Kohler et M[me] S. Schiff-Wertheimer, *C. R. Soc. biol.*, *114*, 1933, 1082.
(10) Jeanne Lévy, D. Kohler et L. Justin-Besançon, *C. R. Ac. Sc.*, *200*, 1935, 259. Étudiant divers éthers-oxydes phénoliques et divers éthers-oxydes alcooliques, ces auteurs ont montré des relations qui existent entre la constitution chimique de ces produits et leurs actions pharmacologiques, notamment leur action sur la pupille et sur la protusion du globe oculaire. Avec quelques dérivés, ils ont pu réaliser expérimentalement une exophtalmie du type basedowien.
(11) R. Hazard, *Ibid.*, *200*, 1935, 89.

B. **Bases hétérocycliques.** — Parmi ces substances, il a été préparé par Fourneau, F. Maderni et Y. de Lestrange (12) des dérivés de la coumarane et du phényldioxane.

a. Dérivés des coumaranes. — Parmi les dérivés coumaraniques qui ont été préparés et dont la formule générale est :

```
    CH  O
 HC/ \ / \CH — CH²N (R)²
   |  ||  |
 HC\ / \ /
    CH CH²
```

citons des dérivés du phénol :

le méthylaminométhyl-2-coumarane ;
le diméthyl aminométhyl-2-coumarane;
le diéthyl aminométhyl-2-coumarane (F. 878) ;
le pipéridinométhyl-2-coumarane (F. 934).

des dérivés du gaïacol :

le méthoxy-7-monométhyl aminométhyl-2-coumarane ;
le méthoxy-7-diéthylaminométhyl-2-coumarane (F. 890) ;
le méthoxy-7-pipéridinométhyl-2-coumarane (F. 991).

des dérivés de la monoéthylrésorcine :

l'éthoxy-6-monométhyl aminométhyl-2-coumarane (F. 887) ;
l'éthoxy-6-diéthylaminométhyl-2-coumarane.

des dérivés de la monoéthylhydroquinone :

l'éthoxy-5-monométhyl aminométhyl-2-coumarane ;
l'éthoxy-5-diéthylaminométhyl-2-coumarane.

L'étude pharmacodynamique du F. 878 (13) a montré que cette substance possède, mais seulement aux doses élevées, une légère action antagoniste vis-à-vis des effets hypertenseurs de l'adrénaline, qu'elle modifie peu l'action de l'adrénaline sur l'intestin, mais diminue considérablement l'hyperglycémie adrénalinique. Quant aux autres dérivés, leurs propriétés sont voisines du F. 878 ; la nature des substituants et leur position peuvent jouer un rôle considérable ; les dérivés diéthylés sont plus actifs que les monométhylés, la substitution éthoxylée en 6 renforce l'antagonisme vis-à-vis de l'adrénaline. D'une façon générale, les coumaranes et en particulier le F. 890 (*loc. cit.*, 9, p. 76), qui ne provoque une inversion de l'action hypertensive de l'adrénaline qu'aux doses élevées, inhibent beaucoup plus rapidement l'action vaso-constrictive rénale de cette substance. Sur les bronches du cobaye, les termes les plus simples parmi les coumaranes sont sans action (2) ; les termes supérieurs présentent

(12) E. Fourneau, P. Maderni et Y. de Lestrange, *Journ. pharm. chim.*, *18*, 1933, 186.
(13) E. Fourneau, D. Bovet et P. Maderni, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 1215.

une action constrictrice importante. Les coumaranes possèdent des propriétés analgésiques telles qu'une injection de ces substances augmente l'action anesthésique locale de la cocaïne étudiée sur le réflexe cornéo-palpébral du lapin (*loc. cit.*, 3, c p. 77).

D'autre part, sur la membrane nictitante du chat, tandis que certains dérivés, notamment le F. 878, exercent une action paralysante, aussi bien sur les effets de l'adrénaline que sur ceux de l'excitation du sympathique, le F. 934 et le F. 991 ont la propriété de diminuer considérablement les effets de l'adrénaline sans inhiber l'action du sympathique cervical. D'ailleurs, toutes les coumaranes possèdent la propriété de prolonger considérablement la contraction de la membrane nictitante par l'adrénaline (1).

Blancher (*loc. cit.*, 1, p. 77) a montré que les coumaranes, et en particulier le F. 878, agit principalement sur le métabolisme du sucre et est faiblement antagoniste de l'hyperglycémie adrénalinique. Les amino-coumaranes et en particulier les dérivés *o*-méthoxylés des amino-coumaranes sont susceptibles de diminuer le temps d'endormissement et d'abréger le temps de sommeil (*loc. cit.*, 3, p. 77) provoqué soit chez les lapins par l'évipan ou la paraldéhyde, soit chez des épinoches par le diéthyléthylbarbiturate de sodium. Les coumaranes, et notamment le F. 879, provoquent une légère rétrocession de l'exophtalmie expérimentale provoquée chez le chien chloralosé par l'éphédrine (*loc. cit.*, 9, p. 77).

Enfin, Gomez (1) a préparé des coumaranes carboxylées qui furent étudiées au point de vue pharmacologique par D. Bovet. Ces substances de formule

$$C^6H^3 - \left\langle \begin{matrix} CO^2R \\ CH^2 \\ O \end{matrix} \right\rangle CH - CH^2N - (R)^2$$

se rapprochent en certains points, par leurs propriétés pharmacologiques, des coumaranes ci-dessus décrites. Toutefois, l'action antagoniste vis-à-vis des effets soit tensionnels, soit intestinaux, de l'adrénaline fait défaut. Il subsiste cependant, dans les produits de cette série, une action inhibitrice vis-à-vis de l'excitation sympathique qui se traduit par la suppression du réflexe sino-carotidien. Ces propriétés possèdent, en outre, des effets anesthésiques locaux et provoquent une hyperthermie caractéristique.

b. DÉRIVÉS DU DIOXANE. — La synthèse d'un certain nombre de substances dérivées du dioxane de formule générale :

$$\text{(benzène)} \begin{matrix} O \\ \quad CH^2 \\ \quad CH - CH^2 - N\,(R)^2 \\ O \end{matrix}$$

a été entreprise par E. Fourneau, P. Maderni et Mme Y. de Lestrange (*loc. cit.*, 12, p. 77).

Les principales substances préparées sont :

l'aminométhyl-2-dioxane (F. 934) ;

le méthylaminométhyl-2-dioxane (F. 882) ;

le diéthylaminométhyl-2-dioxane (F. 883) ;

l'éthyléthanolaminométhyl-2-benzodioxane (F. 997) ;

l'éthylaminométhyl-2-benzodioxane (F. 993) ;

le pipéridinométhyl-2-benzodioxane (F. 933) ;

le pipécolinométhyl-2-benzodioxane (F. 1039) ;

l'iodométhylate de diéthylaminométhyl-2-benzodioxane (F. 947).

L'étude pharmacodynamique complète du F. 883 et du F. 933 a été effectuée par Fourneau et ses collaborateurs.

F. 883. — Cette substance vaso-dilatatrice augmente les contractions de l'intestin *in situ*, accélère le rythme respiratoire. Elle provoque une inhibition de certaines terminaisons nerveuses sympathiques et une action antagoniste vis-à-vis des propriétés hypertensives de l'adrénaline ; chez le chien, elle supprime la paralysie intestinale consécutive à l'ingestion d'adrénaline ; elle inverse et transforme en polypnée l'action apnéique de l'adrénaline (2 et 3). Z.-M. Bacq et H. Frédéricq (4) ont montré que cette substance diminue l'amplitude des contractions de la membrane nictitante du chat en réponse à la stimulation quantitative du nerf. Son action sympatholytique est à peu près égale à son action antagoniste vis-à-vis de l'adrénaline (*loc. cit.*, 6, p. 77) D. Bovet (*loc. cit.*, 2 p. 77), a signalé son importante action broncho-constrictrice.

Le F. 883 à dose de 20 milligrammes par kilogramme chez le chien provoque une rétrocession de l'exophtalmie éphédrinique comparable à celle provoquée par 2 milligrammes par kilogramme d'yohimbine (*loc. cit.*, 9, p. 77).

De Vleeschlouwer (5) a montré que le F. 883, à certaines doses, laisse intacte l'excitabilité directe et réflexe des nerfs vaso-constricteurs sympathiques, tout en inversant l'action hypertensive de l'adrénaline. Handowski (6) a signalé que le F. 883 provoque une excitation psychique et motrice très marquée chez le chien qui se caractérise, comme celle des excitants sympathiques centraux, par de la dilatation pupillaire, de l'exophtalmie, de l'hypertension artérielle, de la tachycardie. Après injections répétées, il n'a pas été observé d'accoutumance. Cette substance favorise la narcose provoquée par la paraldéhyde et l'évipan chez le lapin (*loc. cit.*, 3, p. 77) et possède une action centrale analgésique et sédative (1). J. Sivadjian (7) a montré qu'à faibles doses le F. 833 diminue, chez le rat, la facilité des réponses à une excitation usuelle et fait disparaître certains réflexes conditionnels existant normalement. Le F. 883 montre une action hypothermisante sur la fièvre expé-

(1) GOMEZ, *Journ. pharm et chim.*, 20, 1934, 337.

(2) E. FOURNEAU et D. BOVET, *C. R. Soc. biol.*, *113*, 1933, 388 ; *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, *46*, 1933, 178.

(3) E. ZUNZ et F. JOURDAN, *Ibid.*, *48*, 1934, 284 ; *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 378.

(4) Z.-M. BACQ et FRÉDÉRICQ, *Ibid.*, *118*, 1935, 183.

(5) G. DE VLEESCHLOUWER, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 187.

(6) H. HANDOWSKI, *Ibid.*, *118*, 1935, 1245.

(7) J. SIVADJIAN, *C. R. Ac. Sc.*, *199*, 1934, 884.

rimentale provoquée chez le lapin (*loc. cit.*, 16, p. 75.

Le F. 883 possède une action faiblement hypoglycémiante, mais présente une action antagoniste de celle de l'adrénaline sur l'hyperglycémie adrénalinique (*loc. cit.*, 1, p. 77 et 53). Le F. 883 n'accroît pas, chez le chien, l'hypoglycémie provoquée par l'insuline (2) et empêche la diurèse consécutive à 'ingestion d'eau (*loc. cit.*, 8, p. 77).

F. 933. — M. Fourneau et ses collaborateurs ont effectué sur cette substance les mêmes essais pharmacodynamiques que sur le F. 833. Cette substance inverse l'action hypertensive de l'adrénaline, alors que se manifeste encore de la vaso-constriction, rénale (3). Elle n'inverse pas l'hypertension nicotinique et, par ce fait, se différencie des alcaloïdes de l'ergot et de l'yohimbine (4). Sur la membrane nictitante du chat (5), cette substance possède la propriété de diminuer considérablement les effets de l'adrénaline sans paralyser l'action du sympathique cervical (6, 7 ; *loc. cit.*, 6, p. 77) ; elle se différencie du F. 883 et du F. 933 et se rapproche des dérivés à noyau pipéridique de la coumarane (F. 991 et F. 1039). Elle exerce une action inhibitrice parallèle sur les effets de l'adrénaline et sur la substance libérée par faradisation du nerf splanchnique (sympathine splénique) (8). Le F. 933 possède une action broncho-constrictive (*loc. cit.* 2 p. 77). Il exerce une action analgésique et sédative et prolonge chez le lapin et le poisson la narcose provoquée par la paraldéhyde et divers barbituriques. A ce point de vue, il est le produit le plus actif de la série du dioxane ; il peut même, injecté dans le quatrième ventricule, provoquer une narcose caractéristique (*loc. cit.*, 3, p. 77). Il diminue, chez le rat, la facilité de réponse à des excitations habituelles (*loc. cit.*, 7, p. 78) et allonge chez ce même animal le temps de réaction qui devient alors 5 fois plus considérable (9).

Le F. 933 possède une action faiblement hypoglycémiante et empêche l'hyperglycémie adrénalinique (*loc. cit.*, 1, p. 77) ; l'action hypoglycémiante est plus accusée avec le F. 933 qu'avec le F. 883 (2). Le F. 933 diminue et empêche la diurèse consécutive à l'ingestion d'eau (*loc. cit.*, 8, p. 77).

§ 4. — Parasympathomimétiques.

Nous passons successivement en revue les travaux concernant la pilocarpine, l'ésérine, la choline et ses homologues, leurs esters et leurs éthers, quelques dérivés ammonium quaternaires et la vagotonine.

1° **Pilocarpine.** — Kwit et Hatcher (10) ont mis en évidence l'action émétique de la pilocarpine chez le chien, lorsqu'on l'injecte par la voie intraveineuse à la dose de 2 milligrammes par kilogramme ; cette action est abolie par injection d'atropine. H. Busquet (11) a observé, sur l'intestin isolé de lapin, un antagonisme de deux substances habituellement synergiques : l'arécoline et la pilocarpine ; cet antagonisme est réciproque et l'arécoline, comme la pilocarpine, diminue l'hypertonicité créée préalablement par l'autre substance. L'action antitonique de ces substances ne se manifeste d'ailleurs que si la tétanisation de l'intestin est d'origine parasympathique. Le même auteur (12) constate également que, sur un intestin imprégné de marron d'Inde, l'action habituelle hypertonique de la pilocarpine est inversée. M. Tiffeneau et D. Broun (*loc. cit.*, 10 *b*, p. 69) montrent que l'action excitante de la pilocarpine sur l'intestin de cobaye est diminuée lorsque le nombre d'ions OH de la solution diminue, augmentée lorsque le *p*H augmente. Enfin, A.-M. Preobrazkenski (13) signale que la pilocarpine injectée chez le chien par la voie intraveineuse augmente la glycémie et diminue la réserve alcaline.

2° **Esérine.** — L'étude des effets sensibilisants de l'ésérine vis-à-vis de l'acétylcholine a fait l'objet de nombreux travaux, dont nous rendrons compte ci-après. L'action myotique de l'ésérine en instillation dans l'œil a été étudiée par S. Marras. L'ésérine en injection intraveineuse produit une augmentation de la glycémie et une diminution de la réserve alcaline, moins importante, toutefois, que celle que provoque la pilocarpine (13). Enfin, l'ésérine diminue le temps de coagulation du sang chez le lapin et chez le chien (14).

3° **Choline.** — Chez le chien (15), la quantité de choline qui diffuse hors de l'intestin grêle est plus considérable après un repas de viande qu'à jeun ; elle peut être considérablement augmentée, même chez le chien à jeun, une à huit heures après l'injection intraveineuse de $0^{mg},5$ de sulfate d'ésérine.

R. Hamet (16) a montré que l'action hypertensive provoquée par de fortes doses de choline chez le chien ne recevant pas d'atropine est due à la fois à une hypersécrétion adrénalinique et à une vaso-constriction directe, que supprime la nicotine.

Les propriétés physico-chimiques du chlorhydrate

(1) E. Zunz et F. Jourdan, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 638

(2) E. Zunz, J. Perla et F. Jourdan, *Archiv. intern. pharm. et thérap.*, *49*, 1935, 470.

(3) D. Bovet et M[lle] A. Simon, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934 842.

(4) G. de Wleeschouwer, *Ibid.*, *115*, 1934, 1247.

(5) Sous l'effet du F. 933, la transmission neuro-musculaire tendrait à s'effectuer davantage suivant le mécanisme admis pour le nerf moteur et le muscle strié et moins suivant un processus humoral (A. Monnier et Z.-M. Bacq, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 873).

(6) Z.-M. Bacq et H. Frédéricq, *Ibid.*, *117*, 1934, 806.

(7) Z.-M. Bacq et D. Bovet, *Ibid.*, *118*, 1935, 812.

(8) Z.-M. Bacq et H. Frédéricq, *Ibid.*, *118*, 1935, 1611 et 1615.

(9) J. Sivadjian, *Ibid.*, *118*, 1935, 936.

(10) N.-T. Kwit et R.-A. Hatcher, *Journ. of pharm. exp. thérap.*, *49*, 1933, 215.

(11) H. Busquet, *C. R. Soc. biol.*, *114*, 1933, 1083.

(12) H. Busquet, *Ibid.* *118*, 1935, 234.

(13) A.-M. Preobrazkenski, *Journ. phys.* (U. S. S. R.), *17*, 1934, 886.

(14) S. Marras, *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, *9*, 1934, 1025 et 1026.

(15) Marie Braecke et G. Sanchez de la Cuesta, *Arch. int. pharm. et thérap.*, *46*, 1933, 397.

(16) R. Hamet, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 142.

de choline ont été examinées (1) et comparées à celles du dichlorhydrate de choline, au chlorhydrate de triméthylammonium éthylamine et au chlorhydrate de triméthylammoniuméthylméthylamine. Diluées au centième, ces substances ne modifient pas la tension superficielle de l'eau ; elles ne sont pas solubles dans l'huile, ne précipitent ni le sérum, ni les solutions de lécithines et n'affectent pas la sédimentation des globules rouges. Leur vitesse de diffusion à travers la peau de grenouille est inversement proportionnelle à leur action pharmacodynamique.

4° **Esters et éthers de la choline.** — Dans ces dernières années, l'étude pharmacodynamique des esters et des éthers de la choline et de ses homologues a été poursuivie avec ardeur. Sur ce sujet, on consultera avec profit très intéressant le livre de MM. Villaret, Justin-Besançon et Cachera (2).

A. **Esters de la choline.** — Examinons tout d'abord les travaux concernant l'acétylcholine.

a. ACÉTYLCHOLINE. — *Origine, présence dans le sang et les tissus, hydrolyse.* Depuis les expériences de Lœwi et de son école sur le transport humoral des excitations nerveuses, sur la destruction de la substance vagale et de l'acétylcholine par l'extrait de cœur de grenouille et sur l'identité possible de ces deux substances, de nombreuses recherches ont été entreprises, d'une part sur l'origine de l'acétylcholine, d'autre part sur sa présence normale dans le sang et les tissus, enfin sur le mécanisme de sa destruction. Avant d'insister sur les polémiques qui eurent lieu sur la réalité de la présence de l'acétylcholine dans le sang, rappelons brièvement les difficultés que rencontrèrent les chercheurs qui tentèrent de résoudre un tel problème et les expériences entreprises pour prévoir ou vaincre ces difficultés.

L'acétylcholine, s'il s'en trouve dans le sang et les tissus, est en quantité minime ; de plus, elle peut s'y trouver non à l'état libre, mais à l'état dissimulé; enfin son activité pharmacodynamique disparaît rapidement en présence du sang et des tissus (3). En ce qui concerne ce dernier point, le *caractère diastasique* de cette disparition fut établi par divers auteurs : Engelhard, Lœwi, Matthes, Galehr et Plattner, E. E. Stedman et Easson. Ces derniers (4), en étudiant le phénomène du point de vue chimique, ont montré qu'il s'agissait d'une estérase spécifique distincte, d'une part de la lipase, d'autre part des estérases agissant sur la tributyrine ou le butyrate de méthyle. Ces recherches ont été confirmées par celles, plus récentes, de Ammon (5) qui, par application de la méthode de Warburg, a dosé l'estérase responsable de la disparition de l'acétylcholine. De même, les recherches de Bernheim (6) effectuées à l'aide des techniques de Warburg ont montré que l'acétylcholine peut être oxydée par différents tissus, mais que cette oxydation ne peut se produire qu'après action d'une estérase.

Mais, si la disparition de l'acétylcholine est un phénomène constant, il peut être inhibé par certaines substances, notamment par l'*ésérine*, qui possède à ce point de vue une activité spécifique tout à fait extraordinaire. Ammon et Bernheim ont pu mesurer l'effet inhibiteur de l'ésérine sur l'hydrolyse fermentaire de l'acétylcholine (inhibition de 50 p. 100 pour une concentration de $0^{mg},025$ d'ésérine par litre). Ammon (5) a également signalé des effets inhibiteurs provoqués par la prostigmine, le tartrate d'ergotamine, la muscarine, la pilocarpine, l'atropine, la quinine. Cette inhibition par l'ésérine de l'hydrolyse de l'acétylcholine a été constatée, soit dans le sang par Engelhard et Lœwi (1930), par Matthes (1930), Simonart (1931), etc., soit dans les tissus, par Plattner (1930), etc. C'est probablement à l'inhibition de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'ésérine qu'est dû l'effet de potentialisation dans l'association ésérine-acétylcholine, effet qui a été mis en évidence, dans certaines expériences pharmacodynamiques, notamment sur le muscle de sangsue et l'estomac de grenouille (7) dès 1918, sur le cœur de grenouille (8), sur le muscle de crapaud (9), sur les bronches (10). D'autre part, Carmichael et Fraser (11) ont constaté que l'on pouvait prolonger et intensifier chez certains malades l'action de l'acétylcholine injectée par la voie intraveineuse, en leur administrant préalablement de l'ésérine.

Rapprochons de ces expériences de potentialisation, celles de L. Binet et B. Minz (12), qui ont mis en évidence une substance non caractérisée, produite par excitation d'un fragment de nerf vague isolé et qui sensibilise à l'acétylcholine le muscle dorsal de la sangsue.

Ainsi que nous l'avons fait remarquer ci-dessus, l'acétylcholine ne peut se trouver dans le sang et les tissus qu'en quantité minime ; aussi les auteurs durent-ils élaborer des *méthodes de caractérisation* de faibles quantités d'acétylcholine. En ce qui concerne les méthodes chimiques, citons celle qui fut utilisée

(1) W.-F. VON ŒTTINGEN et R.-O. BOWMAN, *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, *48*, 1933, 833.

(2) M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON et R. CACHERA, Masson et Cie, éditeurs.

(3) Récemment, J. GAUTRELET et N. HALPERN ont également signalé (*C. R. Soc. biol.*, *118*, 1934, 412) l'action destructrice de l'acétylcholine par l'hémolymphe. La rapidité de cette destruction est de l'ordre de grandeur de celle qui est produite par le sang de grenouille. Cette action disparaît lorsque l'hémolymphe est chauffée à 60°.

(4) E.-E. STEDMAN et EASSON, *Biochem. Journ.*, *26*, 1932, 2056.

(5) R. AMMON, *Pfuger's Archiv*, *233*, 1933, 486.

(6) F. et M.-L.-C. BERNHEIM, *Amer. J. Physiol.*, *104*, 1933, 438.

(7) FUHNER, *Archiv. exp. Path. und Pharm.*, *82*, 1918, 44.

(8) O. LŒWI et E. NEVRATIL, *Pfluger's Archiv*, *214*, 1926. 689.

(9) CHANG HSI CHUN, *Chin. Journ. Phys.*, *7*, 1933, 171.

(10) B. HOUSSAY et O. ORIAS, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 61.

(11) E.-A. CARMICHAEL et F. R. FRASER, *Heart*, *16*, 1933, 263, d'après *Berichte ges. Phys. exp. Pharm.*, *76*, 1934, 364.

(12) L. BINET et B. MINZ, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 1029.

par Kapfhammer et Bishoff (1) : elle consiste à concentrer, sous pression réduite, le filtrat additionné d'acide oxalique, de la précipitation du sang par l'alcool, à le désalbuminer complètement par l'acide trichloracétique et à traiter le filtrat par le sel de Reinecke. Vogelfanger (2) a utilisé la même méthode, mais étudie systématiquement dans quelle mesure on peut faire varier les quantités d'acide oxalique après la précipitation du sang par l'alcool.

Les méthodes pharmacologiques qui ont été utilisées pour déceler de faibles quantités d'acétylcholine sont nombreuses. Minz (3) a préconisé une méthode utilisant le muscle dorsal de la sangsue, maintenu en survie dans du Ringer contenant ou non de l'ésérine. Tandis que, sans ésérine, il faut, pour obtenir des contractions, de fortes concentrations d'acétylcholine (5×10^{-5} à 5×10^{-6}), des concentrations minimes de 1×10^{-8} à 1×10^{-11} d'acétylcholine suffisent pour obtenir une contraction, en présence d'ésérine. Par contre, la choline, l'histamine, la peptone, l'adrénaline, la thyroxine, l'acide adénylique (4), qui agissent à fortes concentrations sur le muscle des angsue, n'exercent pas une action plus importante après l'ésérine. Fleisch (5) décèle $0^{mg},02$ d'acétylcholine, par abaissement de la pression artérielle du chat. D'autre part, Fedlberg (6) et M.-D. Webster (7) préconisent un dosage de faibles quantités d'acétylcholine, en utilisant l'utérus isolé de chat ou de cobaye. Quant à F. Bernheim (8), il base le dosage de l'acétylcholine sur l'antagonisme quantitatif de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur l'intestin grêle isolé de rat. Enfin, Chang Hsi Chun (*loc. cit.*, 9, p. 80) utilise le muscle de crapaud ésériné.

C'est en utilisant, soit des méthodes chimiques, soit des tests pharmacologiques, que les auteurs ont cherché à mettre en évidence, d'une part la présence normale de l'acétylcholine dans le sang et les tissus, d'autre part l'origine de sa formation.

La présence de l'acétylcholine dans les *tissus* fut finalement démontrée par Dale et Dudley (1929), qui l'isolèrent dans la rate de bœuf et de cheval. Les travaux de Bischoff, Grab et Kapfhammer (1931-1932) généralisent la présence d'acétylcholine dans les organes des animaux à sang chaud. Depuis, Plattner identifie l'acétylcholine ou une substance analogue dans le muscle de grenouille (9), d'*Emys europæa* (10), dans la langue de chat (11), dans les glandes surrénales (12). Dudley (13), Chang Hsi Chun et Wong (14), Chang Hsi Chun et Gaddum (15), Haupstein (16), l'isolent dans le placenta. Dikshit (17) la retrouve dans le cerveau du lapin et du chat, Binet et Minz (18) l'extraient du nerf pneumogastrique.

Quant à la présence normale de l'acétylcholine dans le *sang*, elle a fait l'objet de recherches nombreuses et controversées, dont il avait été fait mention brièvement dans la *Revue de pharmacologie* de 1933. En ce qui concerne cette polémique, on consultera utilement la communication de E. Kahane (19) aux *Journées médico-pharmaceutiques* de Lille, dans laquelle cet auteur souligne les importantes variations spécifiques et individuelles qui ont été signalées pour les diverses teneurs d'acétylcholine dans le sang, variations qui peuvent être cause des divergences dans les résultats obtenus par les chercheurs (20). D'autre part, E. Kahane discute l'hypothèse de la possibilité, pour l'acétylcholine, d'exister dans le sang non à l'état libre, mais sous une forme dissimulée (21), qui constituerait son état normal dans l'organisme, si bien qu'introduite expérimentalement dans le sang l'acétylcholine prendrait très rapidement cette forme dissimulée. Cette hypothèse paraît d'autant plus séduisante qu'elle permet d'expliquer, dans une certaine mesure, les différences quantitatives observées entre les expériences chimiques, dans lesquelles il a été décelé jusqu'à 55 milligrammes d'acétylcholine par litre de sang de bœuf, et les expériences pharmacologiques dans lesquelles, à l'aide de tests biologiques, il fut difficile de caractériser des quantités infinitésimales d'acétylcholine dans le sang.

De plus, un très grand nombre de travaux ont été entrepris, dans le but de préciser l'*origine* de l'acétylcholine et d'établir son identité avec la substance vagale. Goldenberg et Rothberger (22) ont effectué des expériences soit sur des lapins, soit sur des chats, soit sur des fragments d'oreillettes et de ventricules de lapin, suivant la méthode de Langendorff et de

(1) KAPFHAMMER et BISCHOFF, *Zeits. Phys. chem.*, *191*, 1930, 179.
(2) VOGELFANGER, *Ibid.*, *214*, 1933, 109.
(3) B. MINZ, *Arch. exp. Path. und Pharm.*, *167*, 1932, 85 et *168*, 1932, 292.
(4) Kl. GOLLWITZER MEIER a montré qu'il était facile de distinguer l'action du potassium de celle de l'acétylcholine. Il existe sur ce sujet une polémique entre cet auteur et Ammon. Voir *Klin. Wochens.*, *2*, 1934, 1472 et 1510.
(5) W. FLEISCH, *Pflüger's Archiv*, *228*, 1931, 351.
(6) W. FELDBERG, *Rev. de Pharm.*, 1933, 311, d'après *Ber. ges. Phys. u. exp. Pharm.*, *76*, 1934, 562.
(7) M.-D. WEBSTER, *Journ. of Pharm. a. exp. Therap.*, *53*, 1935, 340.
(8) F. BERNHEIM, *Ibid.*, *51*, 1934, 68.
(9) F. PLATTNER, *Verh. intern. Kong. Physiol.*, 1932, 205.
(10) F. PLATTNER et E. KRANNICH, *Pflug. Archiv*, *230*, 1932, 356.
(11) F. PLATTNER, *Ibid.*, *232*, 1934, 342.
(12) F. PLATTNER, *Ibid.*, *234*, 1934, 258.
(13) H. DUDLEY, *Journ. of Physiol.*, *79*, 1933, 249.
(14) CHANG HSI CHUN et A. WONG, *Chin. Journ. Phys.*, *7*, 1933, 151.
(15) CHANG HSI CHUN et J.-H. GADDUM, *Journ. of Physiol.*, *79*, 1933, 255.
(16) HAUPSTEIN, *Archiv. Gynäk.*, *151*, 1932, 262.
(17) DIKSHIT, *Journ. of Phys.*, *79*, 1933, 1.
(18) L. BINET et B. MINZ, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 1669.
(19) E. KAHANE, Communications aux Journées médico-pharmaceutiques de Lille, 18 mars 1934 (*Comptes rendus des Journées médico-pharmaceutiques de Lille*, p. 155 à 162).
(20) On pourra lire également les récents articles de Kahlson (*Archiv. exp. Path. und Pharm.*, *175*, 1934, 189, 198) qui nie la présence d'acétylcholine dans le sang.
(21) KL. GOLLWITZER-MEIER, *Archiv. exp. Path. und Pharm.*, *174*, 1933, 456.
(22) M. GOLDENBERG et C.-I. ROTHBERGER, *Zeits. exper. Med.*, *94*, 1934, 151.

Starling ; ils ont montré que la substance vagale est soit identique à l'acétylcholine, soit très vo isine mais ils n'apportent pas la certitude qu'à côté de l'acétylcholine il n'existe aucune autre substance active.

Kl. Gollwitzer-Meier et M.-L. Otte (1) ont montré que la vaso-dilatation réflexe des vaisseaux du mésentère et de la rate, obtenue en excitant les nerfs du sinus, est accompagnée de la production, dans le liquide circulant, d'une substance analogue à l'acétylcholine. Feldberg et Minz (2) ont constaté l'apparition de faibles quantités d'acétylcholine dans le sang efférent des surrénales, par excitation du pneumogastrique d'un animal préalablement traité avec de l'ésérine. Feldberg (3) a pu également mettre en évidence de l'acétylcholine dans le sang s'écoulant de la veine linguale après excitation du nerf lingual chez un chien ayant reçu de l'ésérine. Après stimulation du vague, l'acétylcholine a été caractérisée dans le sang de la veine porte chez le chien, le singe (4) et le chat (5).

Enfin, après l'*excitation du parasympathique*, il a été possible d'isoler, dans les *différents tissus*, des quantités plus notables d'acétylcholine que celles extraites du muscle normal. C'est ainsi que Plattner *loc. cit.*, 11, p. 81), expérimentant sur la langue de chat, a montré que seule l'excitation du nerf lingual provoque une augmentation de la teneur du muscle en acétylcholine, tandis que l'excitation du nerf hypoglosse ne permet d'observer aucune différence dans la teneur en acétylcholine de la partie excitée et de la partie servant de témoin. L. Binet et Minz (6) ont également observé qu'en excitant un fragment de nerf vague isolé dans une solution de Locke-Ringer on observe, dans l'extrait préparé à partir de ce nerf, une réponse beaucoup plus intense sur le muscle dorsal de la langue, préparée avec de l'ésérine, qu'avec l'extrait de nerf vague non soumis à l'excitation faradique.

b. Propriétés pharmacodynamiques. — L'étude des propriétés pharmacodynamiques de l'acétylcholine a fait l'objet de nombreux travaux. Dale (7) a récemment émis l'hypothèse que la concentration musculaire normale est causée par une libération d'acétylcholine. Il a effectué avec Feldberg (8) toute une série d'expériences pour justifier cette hypothèse. A. et E.-F. Simonart (9) ont montré que l'acétylcholine et d'autres substances à action nicotinique possèdent la propriété de provoquer des contraction de très courte durée dans les muscles striés ; leur étude plaide en faveur de l'hypothèse de Dale. Houssay et Orias (*loc. cit.*, 10, p. 80) mettent en évidence les deux actions muscarinique et nicotinique de l'acétylcholine sur les bronches. Gebhardt et J. Klein (10) constatent une augmentation de la sécrétion gastrique après injection intramusculaire d'acétylcholine. Bernheim (*loc. cit.*, 8, p. 81), qui a proposé un dosage de l'acétylcholine sur l'intestin grêle du rat, a étudié l'antagonisme adrénaline-acétylcholine sur l'intestin grêle isolé de souris, de cobaye, de lapin, de chat et de chien (11) et a signalé les différences qui se manifestent dans la série animale : les contractions provoquées par l'acétylcholine ne sont relâchées définitivement par l'adrénaline que chez le rat et la souris, transitoirement chez le chat et le lapin ; elles ne sont pas relâchées chez le chien. D'autre part, le même auteur (12) montre la nécessité de la présence de l'ion calcium, pour la persistance de l'effet de contraction du muscle intestinal par l'acétylcholine. Tiffeneau et Broun (*loc. cit.*, 10, *b* p. 69) ont montré que les effets accélérateurs de l'acétylcholine sur l'intestin isolé de cobaye varient dans le même sens que le *p*H ; ils sont affaiblis et même inversés lorsque le nombre d'ions OH diminue, sont accrus quand le nombre des ions OH augmente.

Henderson et Rœpke (13) étudient l'action de l'acétylcholine sur la vessie et concluent de leurs essais que l'acétylcholine est la substance intermédiaire libérée après excitation des fibres pré- et post-ganglionnaires parasympathiques. Bacq (14) constate que l'acétylcholine excite les contractions du canal déférent et de la vésicule séminale, organe innervé uniquement par le sympathique ; il n'existe d'ailleurs sur ces organes aucun antagonisme adrénaline-acétylcholine ; on peut en conclure que l'acétylcholine exerce une action cellulaire non neurotrope. D'autre part, H. Frédéricq et Bacq ont pu montrer (15) sur le cœur de tortue que le point d'attaque de l'acétylcholine produit par l'excitation vagale n'est pas le même pour l'effet inotrope et pour l'effet chronotrope ; il n'est donc pas étonnant que la sensibilité du cœur à l'atropine et à l'acétylcholine en ce qui concerne l'énergie et la fréquence des contractions présente des seuils différents ; ces observations semblent apporter des arguments nouveaux à la théorie neuro-humorale. Pines (16) a examiné sur le cœur préparé suivant la méthode de Starling, sur des fragments d'oreillette de lapin et sur le cœur

(1) Kl. Gollwitzer-Meier et M.-L. Otte, *Arch. exp. Path. und Pharm.*, *171*, 1933, 1.

(2) W. Feldberg et B. Minz, *Pfluger's Arehiv*, *233*, 1933 656.

(3) W. Feldberg, *Ibid.*, *232*, 1933, 88 à 104.

(4) W. Feldberg et P. Rosenfeld, *Ibid.*, *232*, 1933, 212-235.

(5) Donomae, *Ibid.*, *234*, 1934, 318.

(6) L. Binet et B. Minz, *C. R. Soe. biol.*, *116*, 1934, 107.

(7) H.-H. Dale, *British medical Journ.*, 12 mai 1934.

(8) H.-H. Dale et W. Feldberg, *Journ. physiol.*, *81*, 1934, 39, 121 et 320.

(9) A. et E.-F. Simonart, *Archiv. intern. Pharm. et Thérap.*, *49*, 1935, 302.

(10) F. Gebhardt et J. Klein, *Klinisehe Woehens.*, *12*, 1933, 535.

(11) F. Bernheim et A. Gorfaix, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *52*, 1934, 338.

(12) F. Bernheim, *Amer. Journ. Phys.*, *104*, 1933, 343.

(13) V. E. Henderson et M. H. Rœpke, *Journal of Pharm. and exp. Therap.*, *51*, 1934, 97 et 130.

(14) Z.-M. Bacq, *Archiv. intern. Pharm. et Thérap.*, *47*, 1934, 123.

(15) H. Frédéricq et Z.-M. Bacq, *C. R. Soc. biol.*, *116*, 1934, 647.

(16) L. Pines, *Areniv. int. Pharm. et Thérap.*, *49*, 1934, 91.

isolé de grenouille, l'action de l'acétylcholine après toute une série de substances agissant sur le vague ; ces poisons semblent rendre le cœur plus sensible aux influences inhibitrices. Gautrelet et Halpern (1), qui ont examiné l'action de nombreux antagonistes de l'acétylcholine, signalent que, sur le cœur d'*Helix Pomatia*, le curare et le cyanure d'éthyle empêchent l'arrêt normal du cœur, normalement provoqué par des concentrations d'acétylcholine de 5×10^{-3} à 5×10^{-4}. Hamet (2) montre que, sur le cœur de chien *in situ*, on observe, après injection intraveineuse de pilocarpine, une diminution de l'effet inhibiteur de l'acétylcholine.

L'étude des effets de l'acétylcholine sur l'œil a été continuée. Freud (3) observe que l'acétylcholine provoque une hypersécrétion des glandes lacrymales et signale que du sang passe à travers la conjonctive chez le rat. Ce phénomène se reproduit avec la pilocarpine, non avec la choline. Santonastoso a étudié (4) l'action de l'acétylcholine sur l'accommodation.

D'autre part, Parker a examiné l'action de l'acétylcholine sur les chromatophores de poisson (5). Maeda (6), confirmant les recherches de Coseo (1925) effectuées sur le lapin, observe, sous l'influence d'injection de 0^{mg},05 à 0^{mg},1 par kilogramme d'acétylcholine, une hyperglycémie qui dépasse la normale de 20 à 40 p. 100. Rappelons que chez l'homme, après injection sous-cutanée de 0^{gr},20 d'acétylcholine, il n'a été observé que de l'hypoglycémie (M. Labbé, Justin-Besançon). Maeda compare l'hyperglycémie observée après l'injection d'acétylcholine à celles produites par la muscarine et la neurine et insiste sur le fait que le degré d'hyperglycémie est parallèle à la quantité de poison injectée. Gellhorn et Northurp (7) étudient l'action de l'acétylcholine sur la perméabilité au glucose de l'intestin de *Rana esculenta* ; aux faibles concentrations, l'acétylcholine augmente la perméabilité intestinale, elle la diminue aux fortes concentrations ; ici encore, adrénaline et acétylcholine sont antagonistes. D'autre part, une injection intramusculaire d'acétylcholine augmente le taux d'amylose dans le sang, chez le chien ; une injection préalable d'ésérine augmente considérablement cette réponse (8).

c. AUTRES ESTERS DE LA CHOLINE. — Les recherches de Simonart (9) confirmées par Reid Hunt et R.-R. Renshaw (10) ont montré que la propionylcholine et la butyrylcholine sont moins actives que l'acétylcholine. Quant à la carbaminoylcholine, son étude pharmacologique a été approfondie. Chang et Gaddum (11), reprenant les expériences de Kreitmair et Noll, ne peuvent les confirmer et signalent que la carbaminoylcholine est moins active que l'acétylcholine sur la pression sanguine du chat et possède une activité égale à 40 p. 100 de celle-ci. Ces derniers résultats sont confirmés par A. et E. Simonart (12) qui expérimentent chez le chat des échantillons de lentyl et de doryl (carbaminoylcholine) et les trouvent 3 fois moins actifs que l'acétylcholine. D'autre part, A. et E. Simonart insistent sur le pouvoir que possède la carbaminoylcholine, à faibles doses, d'exciter les ganglions et de libérer de l'adrénaline, à fortes doses, de paralyser les ganglions sympathiques ; les propriétés nicotiniques de la carbaminoylcholine, mises ainsi en évidence, apparaissent comme extrêmement importantes ; c'est ainsi que l'action paralysante de la carbaminoylcholine sur les ganglions paraît plus importante que celles de la nicotine. Enfin, le pouvoir curarisant de la carbaminoylcholine (A. et E. Simonart) est encore plus marqué que ses propriétés nicotiniques ; cette propriété est d'autant plus remarquable que, d'une façon générale, les dérivés de la choline ont un faible pouvoir curarisant. D'autre part, Appelmans (13), étudiant la carbaminoylcholine sur les yeux énucléés des bovidés, constate que cette substance se détruit rapidement au contact des tissus intraoculaires et que son activité primitivement très importante disparaît rapidement. Cette substance a été récemment utilisée dans le traitement de l'ozène (14) et comme prééclamptique (15).

B. Ethers de la choline. — A. Simonart (16) a examiné comparativement les actions muscariniques et nicotiniques de quelques éthers de la choline $(CH^3)Cl.\dot{N}.CH^2\text{-}CH^2.OR$ pour lesquels R est un méthyl, un vinyl, un éthyl, un butyl. Le pouvoir muscarinique de ces dérivés est plus faible que celui de l'acétylcholine et est inversement proportionnel à leur poids moléculaire ; le pouvoir muscarinique du dérivé vinylique est égal à celui du dérivé éthylique, son pouvoir nicotinique étant plus important. Rappelons que la présence d'un phényl dans la molécule affaiblit et fait même disparaître le pouvoir muscarinique. Ces substances chez le chat, le chien, le lapin, le cobaye et la souris provoquent des contractions musculaires postmortelles, non diminuées par l'atropine (16).

(1) J. GAUTRELET et N. HALPERN, *C. R. Soc. biol.*, *118*, 1935, 412.
(2) R. HAMET, *Ibid.*, *115*, 1934, 1076.
(3) J. FREUD, *Acta brev. neerl. Physiol.*, *3*, 1933, 159.
(4) A. SANTONASTOSO, *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, *8*, 1933, 1513.
(5) G.-H. PARKER, *Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A.*, *20*, 1934, 596.
(6) T. MAEDA NAGASAKI, *Igakhai Zassi*, *11*, 1934, 1933.
(7) E. GELLHORN et D. NORTHURP, *Am. J. Physiol.*, *105*, 1933, 684.
(8) W. ANTOPOL, A. SCHIFRIN et L. TRICHINIAN, *Proc. Soc. exp. biol. med.*, *32*, 1934, 383.
(9) A. SIMONART, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *46*, 1932, 157.
(10) REID HUNT et R.-R. RENSHAW, *Ibid.*, *51*, 1934, 237.
(11) G.-H. CHANG et J.-H. GADDUM, *Journ. of phys.*, *79*, 1933, 255.
(12) A. et E. SIMONART, *Revue belge des sciences médicales*, *6*, 1934, 716.
(13) M. APPELMANS, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 250.
(14) GUNS, *Société belge d'oto-rhino-laryngologie*, 11 février 1934.
(15) BECK, *Münch. mediz. Wochens.*, 1934, 1290.
(16) A. SIMONART, *Archiv. intern. Pharm. et Thérap.*, *48*, 1934, 328.

5° **Méthylcholines.** — Il s'est produit dans la littérature pharmacologique, au sujet de l'α-méthylcholine $CH^2OH-CH(CH^3)-N(CH^3)Cl$, de la β-méthylcholine $CH^3-CHOH-CH-N(CH^3)Cl$ et de l'homocholine $CH^2OH-CH^2-CH^2N(CH^3)Cl$ une confusion regrettable qui a son origine dans une erreur commise par les chimistes sur la constitution des dérivés qu'ils ont fournis aux pharmacologues. Dans une excellente mise au point, Major et Cline (1) ont, au point de vue chimique, élucidé cette question restée jusque-là confuse. Ils ont montré que, contrairement à ce qu'avaient pensé divers auteurs, notamment Morley (2), Malengreau (3), Menge (4), Smith (5), la condensation de la chlorhydrine du propylène préparé suivant la méthode de Henry et de la triméthylamine en solution alcoolique, ne fournit pas de l'α-méthylcholine, mais un mélange en proportions variables d'α et de β méthylcholine, la β étant en quantité prépondérante. Déjà, Karrer (6) avait émis des doutes sur la constitution du produit de cette réaction et avait antérieurement effectué, d'une manière irréfutable, la synthèse de l'α-méthylcholine. Ces expériences ont été confirmées depuis par Major et Cline (1). Quant à la substance à laquelle Berlin attribue le nom de β-méthylcholine, c'est de l'homocholine, encore désignée sous le nom de γ-méthylcholine (*loc. cit.*, 9, p. 83), dont le chlorhydrate fond à 173°. Simonart (*loc. cit.*, 12, p. 83 et 7) tente à son tour de mettre au point la question au point de vue pharmacodynamique ; il admet que les expériences publiées en 1911 par Reid Hunt et Taveau qui, les premiers, ont attiré l'attention sur les propriétés pharmacodynamiques des méthylcholines, ont été effectuées sur des produits impurs. Récemment, à deux reprises, Reid Hunt (8) proteste contre cette affirmation. Pour cet auteur, les produits utilisés par lui et ses collaborateurs en 1911 ne seraient pas des produits impurs, mais, par suite d'une confusion due à Menge, il aurait utilisé sous le nom d'α-méthylcholine de la β-méthylcholine. Plus récemment encore, Simonart (9) argumente point par point les articles de Reid Hunt et déclare qu'il y a toute probabilité pour que les produits utilisés par Hunt en 1911 aient été constitués par un mélange d'α et de β méthylcholine (la β-méthylcholine étant prépondérante), étant données les observations de Major et Cline sur la constitution des produits obtenus en utilisant le mode de synthèse de Menge. Major et Cline confirment d'ailleurs les déclarations de Simonart (10). D'après ces auteurs, l'α-méthylcholine pure ne peut être obtenue que par la méthode de Karrer (6) ; quant à la β-méthylcholine, elle peut être isolée après purification du produit brut préparé par la méthode de Menge ; son chlorhydrate fond à 165-166°. Quoi qu'il en soit, même si les observations de Major, Cline et Simonart sont parfaitement exactes, il n'en reste pas moins vrai, nous semble-t-il, que le produit utilisé antérieurement par Reid Hunt contenait une proportion considérable de β-méthylcholine et que c'est cet auteur qui, pour la première fois, a attiré l'attention sur des substances de cette catégorie en découvrant leurs remarquables propriétés pharmacodynamiques. Ces travaux furent précisés et étendus par Simonart qui, ultérieurement, examina un très grand nombre d'esters et d'éthers de la choline et de ses dérivés.

Les deux homologues α et β méthylcholine sont doués de faibles propriétés muscariniques, mais l'α-méthylcholine est nettement plus nicotinique que l'isomère β (Simonart, 1932). Reid Hunt (*loc. cit.*) signale que la β-méthylcholine est moins hypotensive que la choline.

A. **Esters des méthylcholines.** — *L'acétyl-α-méthylcholine* (8) est douée de propriétés muscariniques inférieures à celles de l'acétylcholine, mais par contre, elle possède une action nicotinique qui se manifeste après atropine et une légère action curarisante.

L'acétyl-β-méthylcholine, qui a été antérieurement étudiée par Reid Hunt, Villaret et Justin-Besançon et leurs collaborateurs, possède une importante action muscarinique, 200 fois plus importante que celle produite par la nitroglycérine (9), inférieure à celle de l'acétylcholine à faibles doses, supérieure à fortes doses (Simonart) ; cette action se traduit par une chute de la pression diastolique. Moins toxique que l'acétylcholine par la voie intraveineuse (11), son action est plus durable et n'est pas diminuée par la répétition des doses. Plus active que l'acétylcholine par la voie sous-cutanée ou intramusculaire, elle est encore hypotensive par la voie buccale (12). Elle ne possède pas d'action nicotinique ; son antagonisme avec l'atropine a été étudié par Reid Hunt. Employée comme préventif des fibrillations ventriculaires à la suite d'inhalation de vapeurs de benzène, cette substance empêche les lésions cardiaques de s'établir et se montre antagoniste de l'adrénaline (13).

Chez l'homme, cette substance a été utilisée pour la première fois par M. le professeur Villaret et ses collaborateurs, en 1932 (14) ; son étude clinique a été

(1) R.-T. MAJOR et J.-K. CLINE, *Journ. of the Amer. Chem. Society*, 54, 1932, 242.
(2) MORLEY, *Ber. der deutsch. chem. Ges.*, 13, 1880, 1805 ; *C. R. Ac. Sc.*, 91, 1880, 333. — MORLEY et GREEN, *Ber. der deutsch. chem. Ges.*, 18, 1885, 24.
(3) MALENGREAU, *Zeitsch. Phys. Chem.*, 67, 1910, 40.
(4) MENGE, *Journ. biol. chem.*, 10, 1911, 400.
(5) SMITH, *Zeitsch. physik. Chem.*, 93, 1918, 83.
(6) KARRER, *Helvetica Chem. Acta*, 5, 1922, 477.
(7) A. SIMONART, *Journ. of pharm. and exp. Therap.*, 50, 1934, 1.
(8) REID HUNT et R.-R. RENSHAW, *Ibid.*, 51, 1934, 237 et 52, 1934, 61.
(9) A. SIMONART, *Ibid.*, 54, 1935, 105.
(10) R.-T. MAJOR et J.-K. CLINE, *Ibid.*, 54, 1935, 131.
(11) I. BROTMAN, G. BREWER et W.-F. HAMILTON, *Ibid.*, 50, 1934, 355.
(12) I. STARR, K.-A. ELSOM, J.-A. REISINGER et A.-N. RICHARDS, *Amer. Journ. med. Soc.*, 186, 1933, 313 à 323.
(13) L.-H. NAHUM et H.-E. HOFF, *Ibid.*, 109, 1934, 78.
(14) M. VILLARET, L. JUSTIN-BESANÇON, R. CACHERA et SAID, *Ann. de méd.*, 32, 1932, 385.

poursuivie par divers auteurs, notamment dans les maladies du cœur et des vaisseaux (1, 2, 3, 4). D'autre part, Abbot (5) a étudié l'action de cette choline sur les mouvements de l'estomac et sur la sécrétion stomacale et intestinale, en particulier dans des cas de paralysie post-opératoire. Très récemment, M. Villaret et ses collaborateurs (6) ont montré que chez les asthmatiques l'injection d'acétyl-β-méthylcholine provoque une crise d'asthme, ce qui permettra peut-être d'élucider la pathogénie de ce syndrome. Cet effet particulier de la β-méthylacétylcholine a été également signalé par Starr, Elson et Reisinger (*loc. cit.*, 12, p. 84).

La propionyl-β-méthylcholine et la butyryl-β-méthylcholine (Reid Hunt) ont également été examinées ; la première est plus active que la seconde, au point de vue de ses propriétés muscariniques ; leurs propriétés nicotiniques sont insignifiantes.

B. Ethers de la β-méthylcholine. — L'étude des éthers de la β-méthylcholine, commencée en 1932 par Simonart, a été continuée par cet auteur et par Conroe et Starr (7). Simonart avait déjà signalé les ressemblances qui existent entre l'éther éthylique de la β-méthylcholine et la muscarine naturelle : importante action muscarinique, faible pouvoir nicotinique, action sur le muscle volontaire énervé, action myotique.

Ces résultats sont confirmés par Conroe et Starr, qui signalent de plus qu'à doses égales l'action de l'éther de la β-méthylcholine est toujours inférieure à celle de l'ester correspondant. Néanmoins, il existe entre l'éther éthylique de la β-méthylcholine et la muscarine des différences notables entre la dose minimum mortelle chez le chat (*loc. cit.*, 8, p. 84). Bien que les recherches de Kogl, de Dussberg et Erxleben (1931), qui attribuent à la muscarine naturelle la formule

$$(CH^3)\,\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{N}} - CH\!\left\langle\begin{matrix}CHO\\ CHOH - C^2H^5\end{matrix}\right.$$

paraissent rendre le travail de Simonart superflu, en ce qui concerne tout au moins, sa contribution à l'étude de la constitution de la muscarine, ce dernier auteur a étudié systématiquement la série homologue des éthers de l'acétylcholine et a montré que, d'une façon générale, le méthyléther et le butyl-éther de la β-méthylcholine, comme l'éthyl-éther de la β-méthylcholine d'ailleurs, ont des actions muscariniques qui l'emportent sur les actions nicotiniques, qui sont extrêmement faibles pour les deux premiers termes ; d'autre part, ces derniers sont doués de propriétés curarisantes ; leur action muscarinique est plus faible que celle de l'acétyl-β-méthylcholine.

6° **β-éthyl, propyl, butyl, benzyl-choline.** — Simonart (*loc. cit.*, 9, p. 83) étudie systématiquement les méthyl, éthyl, propyl et butyl-éthers des β-éthyl, propyl, butylcholine De toutes ces substances, seuls les éthers éthyliques de la β-méthylcholine et de la β-propylcholine sont doués de propriétés très voisines de celles de la muscarine naturelle ; par contre, l'éther butylique de la β-butylcholine (*loc. cit.*, 16, p. 84) ne possède ni action muscarinique, ni action nicotinique importantes, mais une action curarisante. Enfin, récemment Lambillon (8) a examiné l'éther éthylique de la β-benzylcholine, qui est presque complètement dépourvu de propriétés parasympathomimétiques, mais chez lequel prédomine l'action nicotinique.

Simonart (*loc. cit.*, 9, p. 84) a également signalé que l'action muscarinique de l'acétyl-β-éthylcholine est moins importante que celle de l'acétylcholine. Quant aux esters acétiques des β-propyl et β-butylcholine, ils sont doués de faibles propriétés muscariniques comparées à celles de l'acétylcholine et de l'acétyl-β-méthylcholine et n'ont pratiquement plus de propriétés nicotiniques.

7° **Ammoniums quaternaires et dérivés de la bétaïne.** — R. Renshaw et Armstrong (9) ont étudié l'action du phénoxyéthyltriméthylammonium et du phénoxypropyltriméthylammonium, qui produisent de l'hypertension et une stimulation importante de la respiration. D'autre part, Renshaw et Hotchkiss (10) ont examiné l'action de toute une série d'amides monosubstituées à l'azote de la série de la bétaïne, en vue de comparer les actions muscariniques et nicotiniques de ces produits. Le dérivé méthylé possède seul une action muscarinique, tandis que le dérivé phénylé manifeste une action nicotinique importante.

8° **Vagotonine.** — Les principaux effets de la vagotonine, découverte en 1928 par Santenoise et ses collaborateurs, sont résumés dans un article de Santenoise (11) paru l'an dernier. L'étude pharmacodynamique de cette substance a encore progressé. L'administration de vagatonine entraîne une diminution progressive de l'efficacité de l'adrénaline non seulement dans le domaine de la pression artérielle, mais également sur diverses autres fonctions (12) (motricité intestinale, glycémie, excitabilité des appareils sympathiques terminaux) ; par contre, l'administration de vagotonine est suivie d'une

(1) I. Starr, *Amer. Journ. med. Soc.*, *186*, 1933, 330.

(2) S. Weiss et L.-B. Ellis, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *52*, 1934, 113.

(3) G.-A. Goldsmith, *Proc. Stoff. Meetings of the Mayochim.*, *9*, 1934, 337 ; d'après *Chem. Abs.*, *28*, 1934, 5890.

(4) J. Kovaes, *Amer. Journ. med. Soc.*, *188*, 1934, 32.

(5) W. Abbot Osler, *Ibid.*, *186*, 1933, 323.

(6) M. Villaret, Pasteur Vallery-Radot, L. Justin-Besançon et François Claude, *C. R. Soc. biol.* *116*, 1934, 1343.

(7) J.-H. Conroe et I. Starr, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *49*, 1933, 283.

(8) Lambillon, *C. R. Soc. biol.*, *119*, 1935, 316.

(9) R.-R. Renshaw et W.-D. Armstrong, *Journ. biol. Chemie*, *103*, 1933, 187.

(10) R.-R. Renshaw et H.-J. Hotchkiss, *Ibid.*, *103*, 1933, 183.

(11) D. Santenoise, *Ann. de physiol. et de physiochimie*, *10*, 1934, 940.

(12) V. Bonnet, C. Franck et A. Richard, *C. R. Soc. biol.*, *114*, 1933, 1009. — L. Merklen et M. Vidacovitch, *Ibid.*, *114*, 1933, 1018. — D. Santenoise, G. Fuchs, L. Merklen et M. Vidacovitch, *Ibid.*, *114*, 1933, 1021.

augmentation tardive de l'efficacité de l'acétylcholine administrée soit par la voie intraveineuse, soit par la voie sous-cutanée. D'après Santenoise (1), il s'agirait d'un mécanisme indirect dû vraisemblablement à une modification du milieu humoral. D'autre part, la vagotonine (2) détermine un état de résistance tel que l'administration d'adrénaline ne provoque plus de syncope adrénalino-chloroformique ; elle accroît non seulement l'excitabilité parasympathique, mais encore le tonus vaso-dilatateur (3); elle provoque de l'alcalose, qui n'est pas une simple alcalose gazeuse (4). Enfin, la vagotonine provoque chez *Rana temporaria* une baisse importante de la chronaxie de la préparation sciatique-gastrocnémien, effet reproduit par l'excitation du pneumogastrique. Cette action est supprimée par section des vagues ou chez des animaux thyroïdectomisés (5). Enfin, l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation nette de la sensibilité au choc peptonique (6), peut-être due aux importantes modifications du milieu humoral provoquées par cette substance.

§ 5. — Parasympatholytiques.

1° **Atropine. Hyoscyamine. Scopolamine.** — L. Garrelon et ses collaborateurs (7) ont montré que, dans les syncopes cardiaques chloroformiques secondaires, l'injection intraveineuse d'atropine pouvait jouer un rôle curateur. Après que A. Tournade et ses collaborateurs (8) eurent publié que, dans ces syncopes, l'injection intrajugulaire ou intracardiaque d'adrénaline reste le traitement le plus efficace auquel l'injection d'atropine ne saurait être préférée, L. Garrelon (9) signale que les expériences qu'il a effectuées sont différentes de celles de A. Tournade ; c'est dans les syncopes cardiaques précédant les syncopes respiratoires que l'atropine provoque une reprise des battements cardiaques.

L'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine (10) n'ont, aux doses thérapeutiques, aucune action sur le péristaltisme intestinal, mais elles modifient le tonus de l'intestin grêle et du gros intestin ; l'atropine et son isomère actif sur la lumière polarisée agissent plutôt sur l'intestin grêle, la scopolamine exerçant des effets plus importants sur le gros intestin.

L'atropine empêche l'hypotension provoquée par l'excitation de la corde du tympan chez un chat qui a reçu de l'ésérine, mais n'empêche nullement la vasodilatation concomitante des glandes sous-maxillaires (11). Contrairement à ce qu'on avait pu penser, l'atropine n'exerce aucune influence sur l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien dépancréaté (12). Mais l'atropine diminue et peut même faire disparaître l'hyperglycémie provoquée par injection intraveineuse d'adrénaline chez des lapins décervelés (13). M. Haferkorn et Lendle ont comparé de nouveau (14) les effets de l'atropine et de la génatropine ; l'atropine est 4 à 5 fois plus active et 4 à 5 fois plus toxique que la génatropine. Il ne semble pas y avoir de différence dans le rythme de leur élimination. H. Fischer (15) décrit une méthode spectrographique pour la caractérisation de l'atropine dans les liquides biologiques en présence de divers autres alcaloïdes. L'étude expérimentale de l'association atropine-gardénal-ergotamine a été effectuée par Rothlin (16) qui a tenté d'expliquer le mode d'action de ces substances dans les troubles de l'équilibre végétatif.

2° **Tropanol et dérivés.** — Sur l'intestin isolé de cobaye, R. Hazard et O. Gaudin (17) signalent, sous l'influence du tropanol, une action biphasique, dépressive et excitante, dans laquelle, suivant les doses, l'excitation suit ou précède la dépression (18). D'ailleurs, après atropine, il ne se manifeste aucun effet excitant ; en présence de pilocarpine, par contre, la chute du tonus est plus importante. D'autre part, R. Hamet (19) ne constate sur la vessie du chien *in situ* aucune action du tropanol comparable à celle qui se produit sur l'intestin *in situ*.

Les rapports entre la constitution et l'action, dans la série du tropanol, ont fait l'objet de quelques nouveaux travaux. Rao (20) a examiné l'action pharmacodynamique de quelques dérivés du tropanol et de la granatoline qui ont été préparés par Blount (21) et les compare au méthyltropanol (I), au dérivé benzoylé de la méthyltropacocaïne (II) et à la tropacocaïne (III). Ces substances sont soit des dérivés de la

(1) D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch, *C. R. Soc. biol.*, *114*, 1933, 1166.
(2) D. Santenoise, L. Merklen, R. Grandpierre et M. Vidacovitch, *Ibid.*, *115*, 1934, 612.
(3) D. Santenoise, E. Stankoff et M. Vidacovitch, *Ibid.*, *115*, 1934, 795.
(4) D. Santenoise, L. Merklen et M. Vidacovitch, *Ibid.*, *115*, 1934, 697.
(5) A. Le Grand, L. Aujoulat et G. Gamelin, *Ibid.*, *117*, 1934, 19.
(6) D. Santenoise, L. Merklen, M. Vidacovitch, *Ibid.*, *118*, 1935, 288.
(7) L. Garrelon, R. Thuillant et R. Maleyrie, *Ibid.*, *115*, 1934, 801.
(8) A. Tournade et L. Rocchisani, *Ibid.*, *118*, 1935, 691. — A. Tournade, L. Rocchisani et A. Curtillet, *Ibid.*, *118*, 1935, 694.
(9) L. Garrelon, *Ibid.*, *118*, 1934, 854.
(10) W. Straub et E. M. Fernandez, *Archiv. exp. Path. und Pharm.*, *170*, 1933, 26.
(11) W. Feldberg, *Ibid.*, *170*, 1933, 560.
(12) S. Lang, *Ibid.*, *170*, 1933, 292.
(13) M.-G. Forster et A.-K. Chalmers, *Journ. Phys.*, *79*, 1933, 239.
(14) M. Haferkorn et L. Lendle, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, *171*, 1933, 276.
(15) H. Fischer, *Archiv. exp. Path. Pharm.*, *170*, 1933, 610 et 623.
(16) E. Rothlin, *Schweiz. med. Wochenschrift*, 1934, 188.
(17) R. Hazard et O. Gaudin, *Archiv. int. Pharm. et Thérap.*, *48*, 1934, 112.
(18) Cette action excitante primaire ou secondaire peut s'expliquer, comme l'avaient déjà admis F. Mercier et R. Hamet (1932), par une action excito-vagale.
(19) R. Hamet, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 609.
(20) G.-S.-R. Rao, *Quat. J. Pharm.*, *7*, 1934, 46 et 227.
(21) Blount, *J. Chem. Soc. Lond.*, 1933, 553.

IV V VI VII

granatoline, parmi lesquels la benzoyl N méthyl homogranatoline (IV) et un dérivé du sélénium (V), soit des dérivés à noyau dipipéridique et contenant une substitution phénylée (VI et VII). Ces substances ont été comparées au point de vue de leur toxicité, de leur action sur les systèmes nerveux central et périphérique. En introduisant un méthyl dans la tropaeocaïne, on diminue sa toxicité en ce qui concerne le cœur et le centre respiratoire, sans modifier le point d'attaque musculaire. Les dérivés IV et V sont plus toxiques que la granatoline, tandis que les dérivés VI et VII ont sensiblement la même toxicité. D'une façon générale, les lapins sont résistants vis-à-vis des dérivés du tropanol. Ces substances agissent sur le système nerveux central et à doses toxiques produisent des convulsions cloniques. Seuls les produits possédant le groupement benzoylé sont doués de propriétés anesthésiques locales ; en particulier, le dérivé VII a une activité peut-être inférieure à II et à IV. Sur l'intestin isolé de cobaye et de lapin, les dérivés V, VI et VII produisent de la paralysie, tandis que II et IV provoquent de l'excitation.

D'autre part, un éther de l'acide tropique et du 3-diéthylamino-2.2-diméthylpropanol

$$(C^2H^5)^2-N-CH^2-C(CH^3)_2-CH^2OCO-CH(C^6H^5)(CH^2OH)$$

le syntropan, a été étudié par divers auteurs. Cette substance semble exercer une action inhibitrice sur les organes (1 et 2) d'innervation parasympathique avec une prédominance d'action intestinale. Les glandes salivaires, le cœur, le sphincter irien sont atteints à un moindre degré (1). C'est un antispasmodique qui agit à doses très inférieures à celles de l'atropine (1/40) (2). Aux fortes doses, c'est un convulsivant (1).

(1) L. Jung, M. Pierre et P. Madelenat, *C. R. Soc. biol.*, *117*, 1934, 929.
(2) Ratschow, *Klin. Wochens.*, *1*, 1934, 8.

3° **Substances diverses.** — L. Garrelon et R. Thuillant ont signalé (3) l'action vagotonisante de l'essence de marjolaine ; ils observent notamment un renforcement considérable du réflexe oculo-cardiaque après injection intraveineuse de cette essence.

§ 6. — Poisons des ganglions. Nicotine et substances nicotiniques.

D'après Pi-Sunner et Raventos Pijoan (4, 5, 6), la nicotine ne posséderait pas une spécificité exclusive pour les synapses du système nerveux sympathique ; elle exercerait une action toxique plus diffuse, qui s'étendrait à la fibre nerveuse ; les fibres sympathiques post-ganglionnaires sont plus sensibles à la nicotine que les fibres motrices.

Amtschkov (7) a mis en évidence un mécanisme réflexogène dans l'action de la nicotine sur la respiration. La cause principale de l'arrêt cardiaque produit par l'injection intraveineuse de nicotine est un réflexe. Quant à l'action excito respiratoire produite par de faibles doses de nicotine, elle est due, pour une faible part, à une action directe sur les centres, pour une part plus importante à un réflexe d'origine cardio-aortique et sino-carotidien. Franke et Thomas (8) ont montré que l'intoxication nicotinique provoque une mort d'origine respiratoire ; les convulsions produites contribuent à l'asphyxie en augmentant la consommation d'oxygène, ainsi que la production de CO^2 et des autres produits du métabolisme cellulaire. La nicotine peut reproduire, chez les rats et les souris, les symptômes de la

(3) L. Garrelon et R. Thuillant, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 230.
(4) A. Pi-Sunner et J. Raventos Pijoan, *Ibid.*, *114*, 1933, 97.
(5) J. Raventos Pijoan, *Ibid.*, *114*, 1933, 774.
(6) J. Raventos Pijoan, *Ibid.*, *115*, 1934, 1122.
(7) S. V. Amtschkov, *Fiziol. Z. Russie*, *17*, 1934, 1323. Il en est de même pour la lobéline et l'anabasine.
(8) F.-E. Franke et J.-E. Thomas, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *48*, 1933, 199.

catatonie expérimentale (1). Enfin, la nicotine agit d'une façon très variable sur le temps de coagulation du sang des lapins (2). D'autre part, l'action adrénalino-sécrétoire de la nicotine et de différents ammoniums quaternaires n'étant pas modifiée par l'atropine, on peut en déduire que ces substances portent leur action au delà des terminaisons nerveuses (3). H. Herman et ses collaborateurs (4) ont employé la nicotine pour l'exploration du nerf grand splanchnique ; utilisant la technique de Langley, ils ont pu mettre en évidence un relais ganglionnaire dans le splanchnique.

L'antagonisme nicotine-caféine a été étudié ; il a été montré (5) que, sur le cœur de grenouille, il y a neutralisation d'une part des effets excitants de la nicotine sur le tonus, d'autre part de ses effets dépresseurs sur l'amplitude en utilisant une solution convenablement titrée de caféine. D'autre part, J. Gautrelet, N. Halpern et M[lle] Corteggiani (6 et 7) ont montré que l'iodométhylate de tétraméthylènetétramine est antagoniste de la nicotine sur le cœur de mammifère, sur le cœur de tortue et de grenouille, sur la pression artérielle du chien, sur la respiration, sur l'intestin isolé de lapin. C'est à ses propriétés curarisantes qu'il convient d'attribuer l'action antagoniste qu'exerce l'iodométhylate de tétraméthylamine vis-à-vis de la nicotine. Il s'agirait d'ailleurs sur le myocarde d'un antagonisme nicotine-iodométhylate analogue à l'antagonisme vératrine-curare sur le muscle squelettique.

ACTUALITÉS MÉDICALES

A propos du traitement des gros polypes sphacélés de l'utérus.

On connaît la gravité toute particulière de la gangrène des volumineux polypes utérins.

Cette infection locale se complique très fréquemment de septicémie ou de toxinémie d'une sévérité exceptionnelle.

Comme le font remarquer Hamant, Chalmot et Vichard, l'indication opératoire est formelle et indiscutée, mais le choix de l'intervention est parfois des plus délicat (*Réunion obstétricale et gynécologique de Nancy* du 18 juillet 1934 ; *Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie*, novembre 1934).

(1) F.-F. Nieuwenhuyzen, *Proc. Acad. Sc.*, Amsterdam, 37.

(2) Shimpei Kanowoka, *Tohoku J. exp. Med.*, *24*, 1934, 307.

(3) J. Lewis et F.-P. Luduène, *C. R. Soc. biol.*, *115*, 1934, 1085.

(4) H. Hermann, F. Jourdan et J. Vial, Comm. à la *IX[e] Réun. de l'Ass. des Phys.*, juin 1935.

(5) R.-H. Cheney, *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, *54*, 1935, 52.

(6) J. Gautrelet et N. Halpern, *Arch. int. de Pharm. et de Thérap.*, *47*, 1934, 4.

(7) E. Corteggiani, *C. R. Soc. biol.*, *118*, 1935, 133.

La polypectomie vaginale apparaît comme l'intervention la plus logique et la plus simple. En réalité, en dehors même des difficultés opératoires, l'intervention est très grave et, le plus souvent, les opérées meurent dans les quarante-huit heures de septicémie. Les statistiques, même les plus récentes, accusent en effet 40 à 60 p. 100 de mortalité par hémorragie ou surtout infection aiguë.

L'hystérectomie vaginale donne lieu à un choc minime et permet un excellent drainage, mais expose aux fistules vésicales, entraîne fatalement une large inoculation du petit bassin, parfois même est mécaniquement impossible.

L'hystérectomie abdominale reste donc la moins mauvaise intervention. Hamant utilise l'artifice suivant : après avoir ouvert l'isthme sur tout son pourtour, on désinsère le polype qu'un assistant retire en entier par le vagin. On évite ainsi tout contact entre le bassin et la masse sphacélée.

Et. Bernard.

Recherches sur les réactions de Weinberg et de Casoni appliquées au diagnostic des affections hydatiques.

Le D[r] Julio Outeiriño Nuñes (*Los Progresos de la clinica*, t. XLIII, n° 1, janvier 1935) a préparé un extrait de tænia intestinal. Cet extrait donne chez les sujets porteurs d'hydatides une déviation de complément positive avec la même fréquence que le liquide hydatique. Chez les sujets porteurs de tænias intestinaux, les réactions de fixation positive sont aussi fréquentes avec l'antigène hydatique qu'avec l'extrait de tænia. Il paraît donc exister un ambocepteur capable de dévier le complément en présence de chacun des deux antigènes. L'expérimentation chez le lapin confirme cette conception.

L'étude de la réaction de Casoni aboutit à des résultats analogues. Chez les sujets porteurs de tænias intestinaux, chez les sujets atteints d'échinococcose, la réaction de Casoni est positive avec une égale fréquence, que l'antigène employé soit l'extrait hydatique ou l'extrait de tænia.

Les réactions de Weinberg et de Casoni sont donc des réactions caractéristiques du groupe des tænias et non des réactions spécifiques de l'échinococcose.

Lorsqu'en pratique on les emploie comme test d'échinococcose, il faut donc s'assurer que le sujet examiné n'a pas de tænias intestinaux.

M. Dérot.

Le Gérant : Georges J.-B. Baillière. 1713-34. — Régie de l'Imp Crété. Corbeil.

DE L'ÉPILEPSIE RÉFLEXE

PAR

L. MARCHAND

On donne le nom d'épilepsie réflexe à la variété d'épilepsie qui est produite par toute cause qui, en irritant anormalement une partie quelconque de l'organisme autre que l'encéphale, détermine des modifications cérébrales qui se traduisent cliniquement par une crise d'épilepsie.

Esquirol, sous le terme d' « épilepsie sympathique », la définissait ainsi : « Toute cause apparente ou cachée qui irrite quelqu'une des parties extérieures et dont l'effet secondaire s'irradie vers le cerveau, produit cette variété d'épilepsie » (1).

Ce fut surtout sous l'influence des expériences de Brown-Séquard sur le cobaye que les cas d'épilepsie réflexe furent mieux étudiés, mais cette forme avait déjà fait l'objet de diverses observations puisque Brown-Séquard lui-même avait pu réunir 41 cas dans lesquels une irritation cutanée ou autre avait provoqué chez l'homme une crise d'épilepsie. Les crises convulsives déterminées chez le chien par la pullulation dans le conduit auditif d'un acare, le *Symbiotes auriculorum*, permettait également de supposer que cette forme d'épilepsie devait exister chez l'homme.

Les observations sur ce sujet peuvent se diviser en trois groupes, suivant qu'elles ont trait à des cas d'épilepsie réflexe dont la cause irritative porte sur les nerfs périphériques, sur les nerfs viscéraux, sur les nerfs des sens spéciaux.

Nous ne traiterons ici que de cette affection chez l'homme, laissant de côté les données expérimentales de la pathologie comparée.

1° Causes irritatives intéressant les nerfs péripheriques. — Ces causes, extrêmement diverses, comprennent les irritations en rapport avec des blessures contuses des membres, avec les lésions des nerfs périphériques, les cicatrices cutanées, les secousses imprimées aux muscles et tendons des membres, les irritations des nerfs dentaires, des nerfs du conduit auditif, des fosses nasales, des globes oculaires, des organes génitaux, les irritations portant sur certaines zones cutanées.

Les cas de blessures contuses d'un membre suivies d'épilepsie sont rares. Le plus ancien est celui de Jacquinelle (2) (1790) qui a trait à des accès d'épilepsie qui seraient survenus à la suite d'une plaie faite au bras gauche par un coup de corne de bœuf. Dans une des observations de Briand (3), la première crise comitiale serait apparue chez un enfant de neuf ans dix mois après un coup de pied sur la jambe ; dans la seconde observation du même auteur, l'épilepsie s'est manifestée un an après l'écrasement de la main. Même étiologie dans un cas d'Anfimoff (4).

Mairet et Piéron (5) ont observé un sujet qui, quatre ans après avoir eu la main droite écrasée, a présenté des absences avec accompagnement d'actes immoraux. A la suite de la blessure, des symptômes de névrite étaient apparus dans le domaine du cubital d'abord, puis du plexus brachial. L'aura des accidents comitiaux consistait en une sensation douloureuse dans le membre supérieur droit. Il suffisait souvent, pour provoquer une crise, de comprimer la cicatrice de l'index ou l'ongle déformé, reliquat de la blessure, ou bien la gouttière bicipitale.

La lésion des nerfs périphériques comme cause d'épilepsie est invoquée plus souvent, mais reste rare (Mendel) (6). Nothnagel propose le nom d'épilepsie secondaire à cette variété de crise convulsive.

L'irritation ou la blessure du nerf sciatique se retrouve dans les observations de Raymon (7), de Billroth (8), de Farget (9), de Schaffer (10), d'Hadden (11), de Ménocal (12), de Lépine (13).

Raymon obtint la guérison de l'épilepsie par des injections d'atropine. Dans le cas de Billroth, l'irritation du sciatique avait été consécutive à une chute. Deux mois plus tard survinrent d'abord des secousses convulsives dans la jambe, puis les

(1) ESQUIROL, Des maladies mentales, t. I, p. 315.

(2) JACQUINELLE, Plaie faite au bras gauche par un coup de corne donné par un bœuf en fureur, suivie d'épilepsie (*Journ. de méd., chir. et pharmacie*, Paris, 1790, t. LXXXIV, p. 208).

(3) EM. BRIAND, Epilepsie survenue subitement, sans cause appréciable, chez un individu bien portant jusqu'alors (*Gazette des hôpitaux*, 23 septembre 1869, p. 438).

(4) J. ANFIMOFF, Cas d'épilepsie traumatique indirecte (*Revue de psych. neurol. et de psych. expérimentale*, février 1912).

(5) MAIRET et PIÉRON, Syndrome épileptique par irritation nerveuse périphérique ou « épilepsie de Brown-Séquard » (*Acad. de médecine*, 18 janvier 1916).

(6) K. MENDEL, Epilepsie et traumatisme (*Monatsch. f. Psych. u. Neurol.*, f. VI, 1908, p. 535).

(7) T. RAYMON, Epilepsie symptomatique d'une irritation périphérique du nerf sciatique (*Revue méd. de Limoges* 1869-1872, t. III, p. 102).

(8) BILLROTH, Epilepsie consécutive à une lésion du nerf sciatique (*Langenb. Arch.*, t. XIII, Bd. 1871, et *Klin. Archiv.*, 1872) ; — *IVe Congrès méd. panhellénique* et *Revue psychiatrique et neurologique*, t. I, fasc. 9-10, mai-juin 1903, p. 260).

(9) FARGET, Observation d'épilepsie traumatique (*Gaz. des hôpitaux*, 25 juin 1872, p. 576).

(10) SCHAFFER, Epilepsie nach Quitschung des nervus ischiaticus (*Centralb. f. Ch.*, 1873).

(11) HADDEN, *The lancet*, t. I, p. 472.

(12) MÉNOCAL, Epilepsie refleja producida por una neuritis del ciatico (*Rev. de Cienc. med. Habanoe*, 1886, n° 2).

(13) J. LÉPINE, Travaux des centres neurologiques militaires (*Revue neurologique* t. II, 1916, p. 700).

convulsions se généralisèrent. Au cours d'une intervention, le sciatique fut trouvé normal. Les accidents convulsifs disparurent à la suite de l'excision d'un ongle incarné du côté où débutaient les secousses convulsives.

Le sujet qui fait l'objet de l'observation de Farget avait reçu des éclats d'obus dans la région ischio-trochantérienne, le nerf sciatique était lésé ; la première crise est apparue neuf mois après le trauma.

Dans les cas de Schaffer, d'Hadden, de Ménocal, les crises convulsives semblaient causées par l'irritation du sciatique atteint de névrite.

Les lésions du nerf médian comme cause provocatrice d'épilepsie sont exceptionnelles. Dans le cas de Lande (1), le sujet, à la suite d'une blessure du nerf médian par balle, éprouvait de violentes douleurs dans la main et l'articulation radio-carpienne ; les accès douloureux s'accompagnaient de crises comitiales. La guérison fut obtenue à la suite de la section du nerf médian.

Dans une autre observation de Mairet et Piéron (2), plusieurs nerfs sont intéressés. Il s'agit d'un sujet qui est atteint de fracture du cubitus droit par éclat d'obus. On constate une hyperesthésie dans le domaine du musculo-cutané et du brachial interne. Quatre mois après le trauma, apparition des premiers accidents épileptiques. Les crises débutent par des douleurs dans le bras droit avec propagation dans la tête ; elles ont une durée de cinq à quinze minutes ; elles sont parfois nocturnes ; elles se renouvellent deux à trois fois par jour. La compression du musculo-cutané provoque un état de crise. L'excision des cicatrices cutanées n'est suivie d'aucun résultat. L'amélioration est obtenue par des bains chauds locaux.

Chez le sujet dont l'observation est rapportée par Euzière, Viallefont et Lafon (3), de nombreux éclats d'obus étaient demeurés dans le bras droit. Huit ans après la blessure, sont apparues des crises épileptiques avec aura sensitive cubitale.

Maupin (4) admet que ce sont les nerfs vaso-moteurs qui agissent comme épine irritative. Il cite comme exemple un cas dans lequel la première crise survint huit ans après le trauma du membre supérieur droit, et il rappelle les observations d'Etcheverria dans lesquelles l'épilepsie apparut neuf ans et treize ans après la lésion du membre.

Il y a lieu de remarquer combien l'irritation ou la lésion des nerfs périphériques est une cause très rare d'épilepsie réflexe. Au cours de la dernière guerre, nous avons pu suiver dans un centre neurologique des centaines de sujets atteints de section nerveuse complète ou incomplète ou d'irritation de nerfs périphériques, en particulier des nerfs sciatiques, médians et cubitaux, sans rencontrer un seul cas compliqué d'épilepsie. Par contre, nous avons vu parfois survenir chez de tels sujets des crises hystériques avec aura débutant au niveau de la cicatrice de la blessure ou de la lésion nerveuse.

Dans d'autres cas, un élément psychique (émotion, inquiétude, angoisse, douleur) se surajoute à l'irritation des nerfs périphériques, de sorte qu'on ne saurait parler d'épilepsie réflexe.

Un de nos malades, à hérédité chargée, puisque sa sœur a été internée, est atteint à l'âge de trente-six ans de phlegmon de la main ; on lui ampute un doigt. Quinze jours après l'opération, pendant qu'on lui fait son pansement, il présente une première crise d'épilepsie. La deuxième crise est survenue un an après sans cause et les accès se sont ainsi renouvelés dans la suite. Nous avons les exemples de plusieurs de nos malades épileptiques qui ont eu des accès au moment où ils se blessaient au cours de leur travail (piqûre d'épingle, coupure superficielle d'un doigt et vue du sang). Féré (5) rapporte des cas semblables. Dufour (6) donne, comme exemples chez des sujets non épileptiques, le déclenchement d'une crise au cours d'un toucher vaginal, au cours d'un toucher rectal au moment de la simple introduction du doigt dans l'anus, au cours d'une injection de 606 au moment où quelques gouttes seulement de liquide commençaient à pénétrer dans la veine. Chez une comitiale, il a vu une crise survenir au cours d'un examen au spéculum. Ces cas doivent être séparés de l'épilepsie réflexe pure.

Dans un cas de Perrier (7), l'épilepsie semblait en rapport avec une névrite du trijumeau. Pacotte (8) attribue l'épilepsie chez son sujet à une névrite rhumatismale et Whitcombe (9) à

(1) P.-L. LANDE, Epilepsie consécutive à la lésion du nerf médian droit par balle ; résection du nerf médian, guérison (*Mém. et Bull. de la Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, 1874, t. I, p. 56).

(2) MAIRET et PIÉRON, *Loc. cit.*

(3) J. EUZIÈRE, H. VIALLEFONT et R. LAFON, Epilepsie réflexe consécutive à une blessure du membre supérieur droit (*Arch. Soc. des Sciences médic. et biol. de Montpellier*, 5 mai 1931, p. 268).

(4) J.-G. MAUPIN, L'épilepsie réflexe consécutive aux traumatismes des membres (Thèse de Montpellier, 1931).

(5) FÉRÉ, Les épilepsies et les épileptiques, Alcan, édit. 1890, p. 298.

(6) H. DUFOUR, De l'épilepsie réflexe thérapeutique (*Paris médical*, n° 21, 1914, p. 511).

(7) E. PERRIER, *Revue médicale de la Suisse romande*, août 1883.

(8) PACOTTE, Observation de crises épileptiques se liant à une névrite de nature rhumatismale (*Bull. de la Soc. de méd. de Chambéry*, 1874, 4, p. 66).

(9) WHITCOMBE (E. Baucks), *Journ. of ment. Sc.*, 1er trimestre 1876.

l'irritation des nerfs provoquée par une arthrite du genou.

Les cas d'épilepsie provoquée par l'irritation d'une cicatrice cutanée ou par un névrome superficiel semblent constituer les exemples les plus nets d'épilepsie réflexe. Dans la plupart des cas, les crises sont déclenchées par la compression de la cicatrice ou de la petite tumeur et chez quelques sujets l'ablation de la cicatrice ou de la tumeur entraîne la guérison de l'épilepsie [Cas de Koeppé (1), Mills (2), Letiévant (3), Guder (4), d'Anna (5), Dieffenbach(6), Alexander (7)]. Dans le cas de Mills les crises d'épilepsie jacksonienne étaient rappelées par l'excitation d'un fibrome situé à la face palmaire de la main. Letiévant rapporte le cas d'une femme qui présentait une nodosité sur le trajet d'un nerf du membre inférieur ; elle était atteinte de crises convulsives qui débutaient pa les membres inférieurs. L'ablation de la nodosité amena la disparition des crises. Magnan (8) a publié une observation d'épilepsie de cause périphérique ; l'aura avait pour siège une cicatrice du talon, suite de coup de pied de cheval.

Dans le cas de Knopf (9), il existait une cicatrice cranienne provenant d'un coup de couperet. Au milieu de la cicatrice se trouvait une production de la grosseur d'une tête d'épingle, adhérente et sensible. Le sujet était atteint de crises épileptiques. Quand on excisa la petite tumeur, on constata des convulsions dans la cuisse droite. Après l'ablation de la cicatrice, les crises épileptiques disparurent.

Chez un sujet atteint d'un névrome d'amputation de l'annulaire et présentant des crises jacksoniennes brachiales qui parfois se généralisaient, Barré et Metzger (10) ont vu les crises disparaître à la suite de l'ablation du névrome. Le sujet a été suivi pendant dix-huit mois après la guérison.

(1) Koeppé, Sur l'épilepsie réflexe (*Allg. Zeitsch. für Psychiatrie*, 1871).

(2) C.-K. Mills, Fibroma from the palmar surface of the hand, apparent exciting cause of reflex (jacksoniau) epilepsy (*Philadelphia med. Times*, 1880, t. XI, p. 182).

(3) E. Letiévant, Traité des sections nerveuses, Paris, 1873.

(4) P. Guder, Epilepsie réflexe avec démence et symptômes de paralysie générale. Suppression des attaques par amputation du doigt cicatriciel (*Allg. Zeitsch. f. Psych.*, XLIV, p. 5).

(5) D'Anna, Accessi epileptiformi per cicatrice deforme, (*Policlinico, Roma*, 1893-1894, t. I, p. 258).

(6) Dieffenbach, Cité par Gowers, Épilepsy, London, 1901, p. 31.

(7) Alexander, Ein ungewohnlicher-Fall von Reflex-epilepsie (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1911).

(8) Magnan, *Soc. de biol.*, 1876, p. 393 *et Leçons cliniques*, 1893, p. 8.

(9) Knopf, Epilepsie réflexe après traumatisme (*Deutsche medizinische Wochens.*, n° 34, 23 août 1894, p. 681).

(10) A. Barré et Metzger, Crises épileptiques jacksoniennes brachiales guéries par l'ablation de névrome d'amputation de l'annulaire (*Revue neurol. de Strasbourg*, 8 décembre 1928).

Pagniez (11) a rapporté le cas suivant. Un sujet de quarante-deux ans, neuf ans après l'amputation du bras gauche, présenta des crises comitiales. Les premiers symptômes consistèrent d'abord en clonus du moignon ; puis survinrent des crises généralisées qui débutaient par des secousses rythmées au niveau du moignon.

Dans d'autres observations, l'irritation nerveuse est secondaire à une lésion osseuse et les crises d'épilepsie sont précédées d'une aura localisée dans le membre malade. Pozzi (12) donne le cas d'un individu qui était atteint d'une nécrose de la diaphyse de l'humérus droit ; les crises épileptiques débutaient par un spasme du pouce. Il obtint la guérison de l'épilepsie par la désarticulation de la première phalange du pouce. Chez un sujet qui s'était blessé au niveau de l'arcade sourcilière avec une aiguille à tricoter et qui était devenu épileptique, Perrier (13) obtint la guérison de l'épilepsie douze ans plus tard par l'extraction d'un fragment de l'aiguille.

Le fait que la percussion répétée ou l'allongement d'un tendon ou d'un muscle peut rappeler les crises d'épilepsie partielle est bien connu. Chez les sujets atteints d'hémiplégie spasmodique et d'épilepsie, c'est en recherchant les réflexes tendineux ou le clonus du pied du côté des membres qui se convulsent au cours de l'accès jacksonien que l'on peut parfois déclencher une crise. Les convulsions apparaissent d'abord dans le membre examiné, puis se généralisent. Le même résultat peut être obtenu en imprimant des mouvements passifs dans les membres habituellement contracturés. C'est surtout chez les hémiplégiques infantiles que le phénomène a été souvent observé.

Eulenburg (14) rapporte le cas suivant : un homme, en enlevant sa botte droite, est pris d'une crampe convulsive douloureuse du gros orteil qui se fléchit en entraînant la flexion plantaire du pied, la durée de la crise est d'une demi-minute ; ce phénomène se répète dans la suite, puis plus tard, les accès d'épilepsie partielle se transforment en crises d'épilepsie généralisée dominant à droite.

Dans les deux exemples suivants recueillis à notre consultation pour épileptiques à l'hôpital

(11) Ph. Pagniez, A. Plichet et N.-K. Koang, L'épilepsie expérimentale chez le cobaye suivant la technique de Brown-Séquard (*Presse médicale*, 26 juillet 1933, p. 1177).

(12) Giovanni Pozzi, Epilessia e disarticolazione della prima falange del pollice della mano destra (*Gazetta med. Italiano Lombardia*, 25 juin 1881).

(13) Perrier, *Rev. méd. de la Suisse romande*, août 1883.

(14) Eulenburg, Un cas grave d'épilepsie réflexe ; contracture en flexion unilatérale du gros orteil et du pied ouvrant la scène et alternant plus tard avec des attaques épileptiques et épileptoïdes généralisées (*Centralbl. f. Nervenk.*, 1886).

psychiatrique Henri-Rousselle, les crises sont survenues à la suite d'un simple choc brusque sur un membre.

Mlle B..., âgée actuellement de vingt-cinq ans, a présenté à l'âge de deux ans, les phénomènes suivants. Toutes les fois qu'elle se cognait sur une partie quelconque du corps, elle tombait, perdait connaissance, les yeux se révulsaient, le facies devenait violacé ; pas de mouvements convulsifs dans les membres, pas d'émission d'urine, pas de morsure de la langue ; durée de l'accident : deux à trois minutes. Elle eut ainsi dix crises en un an, et celles-ci cessèrent spontanément. A dix-sept ans, elle présenta de nouveau des crises d'épilepsie classique, survenant sans cause apparente.

Mlle L..., âgée de dix-huit ans, est jumelle. Grand-père épileptique. Convulsions à vingt-deux jours qui se renouvelèrent durant dix jours et laissèrent une légère hémiparésie droite. Début de l'épilepsie à huit ans ; accès fréquents dans la la suite. On peut provoquer une crise chez cette malade en lui cognant le bras droit surtout au niveau du coude. L'expérience a été faite devant nous par sa mère et voici ce que nous avons constaté. Deux à trois secondes après le choc, déviation des yeux et de la tête du côté gauche ; pâleur de la face, perte de connaissance ; convulsions toniques, puis cloniques, intéressant les deux côtés du corps ; pupilles dilatées et insensibles à la lumière ; pouls précipité, émission d'urine. Durée de la crise : dix à quinze secondes. Mouvements automatiques consécutifs. L... secoue sa robe comme si elle était sale, enlève un petit fil qui se trouve sur son vêtement, puis elle reprend connaissance, Interrogée immédiatement, L... se souvient que sa mère lui a cogné le coude, puis elle a éprouvé une sensation de fourmillement dans le bras droit qui a gagné la tête ; elle a senti sa tête qui se tournait du côté gauche, puis elle a perdu connaissance ; elle sait qu'elle vient d'avoir une crise. Cette malade peut être également atteinte d'une crise si, en marchant, elle se cogne le pied droit.

Parmi les irritations ayant pour point de départ les nerfs périphériques, celles qui intéressent les nerfs dentaires ont souvent été invoquées comme causes d'attaques convulsives et surtout comme cause de convulsions infantiles [Lévêque (1), Seigneur (2), Bousquet (3)], qu'il s'agisse de la croissance des dents de lait, de leur éruption, du retard de la dentition, de la chute des dents, de leur carie.

Les anciens auteurs accordaient une grande importance à cette cause (Smith) (4). Brachet (5) considérait que dans la dentition difficile, « la congestion sanguine du cerveau était alors la cause des convulsions ». Rousseau-Decelle (6) fait la remarque que la dent est le seul organe qui, au cours de son évolution, doit perforer une muqueuse qui est innervée par le trijumeau, nerf qu'il considère comme le plus dynamogène de l'organisme.

Trousseau (7) accordait comme causes des convulsions dentaires la douleur que provoque le travail qui se fait du côté des gencives et surtout le mouvement fébrile qui accompagne ce travail.

Gowers (8) considérait que le diagnostic des convulsions réflexes d'origine dentaire devait être fait avec réserve et que les accidents convulsifs « sont apparemment le résultat de l'irritabilité extrême du système nerveux qui accompagne la défectuosité du développement osseux appelé rachitisme ». Il cite cependant un cas dans lequel une crise d'épilepsie est survenue cinq heures après l'extraction d'une dent.

Il est si simple d'attribuer à l'évolution dentaire, à son irritation réflexe, nombre de maladies de la première enfance que les convulsions infantiles et par là même l'épilepsie ne devaient pas échapper à cette interprétation ; mais il est intéressant de remarquer que cette cause, invoquée quand il s'agit de la première dentition, ne l'est plus quand il s'agit de la deuxième (W. et G. Gauley) (9). On sait combien il est fréquent de noter les convulsions infantiles dans les antécédents des épileptiques, convulsions que les parents presque toujours rattachent à une poussée dentaire. Nous avons montré dans un travail antérieur (10) que toutes les convulsions infantiles étaient loin d'avoir la même gravité pour l'avenir des sujets, mais que, d'une façon générale, toute crise convulsive survenant sans cause apparente chez un jeune enfant paraissant en bonne santé mais à hérédité chargée

(1) Lévêque, Accidents de la dentition (Thèse, 1884).

(2) Seigneur, La dentition pendant les deux premières années (Thèse, 1888).

(3) Bousquet, Les épilepsies réflexes d'origine dentaire et gastro-intestinale chez l'enfant (Thèse de Montpellier, 1905).

(4) Smith, Convulsions épileptiformes paraissant dépendre d'une affection dentaire (*Edinburg medic. Chirurg. Journ.* 1864).

(5) Brachet, Traité pratique des convulsions dans l'enfance, Paris, 1837.

(6) Rousseau-Decelle, Les troubles réflexes et fonctionnels d'origine dentaire (*Revue maxillo-faciale*, décembre 1919)

(7) A. Trousseau, Clinique de l'Hôtel-Dieu de Paris, t. II, 1862, p. 466.

(8) Gowers, De l'épilepsie. Trad. A. Carrier, Paris, 1883, p. 363.

(9) W. et F. Gauley, Epilepsie due à l'inclusion des dents de sagesse inférieures bloquées (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 1922, p. 111).

(10) L. Marchand, Rapports des convulsions infantiles avec l'épilepsie (*Gaz. des hôpitaux*, 30 juillet 1912).

devait entraîner des réserves pour le développement futur de l'épilepsie.

Les faits se passent généralement ainsi : un enfant présente des convulsions au moment de la première dentition, surtout au moment de l'éruption des canines ; faute d'autre cause, on attribuera une relation entre la crise convulsive et l'éruption dentaire. Les convulsions ne se reproduisent plus dans la suite jusqu'à l'âge de la puberté, où elles reparaissent sous forme de crises épileptiques. Dans de tels cas, les premières convulsions avaient déjà une origine épileptique. L'évolution dentaire en réalité n'a eu sur elles aucune influence. Il en est tout différemment quand des troubles gastriques fébriles coïncidant avec une poussée dentaire s'accompagnent de convulsions ; celles-ci rentrent dans le groupe des convulsions aiguës, des épilepsies aiguës et sont d'un pronostic bénin.

L'irritation du trijumeau provoquée par des dents cariées a été relevée comme cause d'épilepsie par Anglada (1), Schwartzkopff (2), Liebert (3), Brubacker (4). Foville (5) pensait que « l'action des dents cariées sur les nerfs dentaires suffit beaucoup plus souvent qu'on ne le suppose généralement, pour provoquer et entretenir des maladies convulsives d'une excessive gravité.

Féré (6), chez un de ses malades qui depuis dix ans n'avait plus de crises d'épilepsie, vit celles-ci reparaître à propos de l'éruption très douloureuse d'une dent de sagesse.

Comme autre cause d'épilepsie réflexe, les irritations du conduit auditif ont été parfois relevées (épilepsie auriculaire). Dans certaines observations, il s'agit de corps étrangers introduits dans le conduit auditif externe (insectes, fleurs) [cas de Goodwin (7), Kupper (8), Fabrice de Hilden (9), Rabé (10), Weill (11)]. Dans le cas de Kupper, il s'agit d'une jeune fille de dix-huit ans qui, atteinte de suppuration de l'oreille, présente une crise d'épilepsie légère au moment où avec une brindille de bois elle se gratte le fond du conduit auditif externe. Elle a ensuite plusieurs crises convulsives par jour « pendant lesquelles il fallait plusieurs personnes pour la maintenir ». Opérée trois semaines après la première crise, on trouve dans le fond du conduit auditif un morceau de bois long d'un centimètre. Elle a encore deux attaques après l'opération, puis celles-ci ne se renouvellent plus.

Chez le malade de Fabrice de Hilden, le corps étranger était une perle de verre, et dans l'observation de Rabé, un myriapode, le mille-pattes.

Talko (12) a observé des convulsions à la suite d'une opération sur le conduit auditif externe.

Dans d'autres cas, les crises convulsives semblent provoquées par des irritations d'ordre inflammatoire. C'est l'otite moyenne chronique que l'on relève dans les observations de Boucheron (13), Noquet (14), Ormerod (15), Bullen (16), Taillade (17), Mac Bride et A. James (18). Le catarrhe tubo-tympanique irriterait les nerfs de l'organe et créerait ainsi une zone épileptogène.

Le cas de Roger et Reboul-Lachaux (19) se rapporte à un sujet qui, à la suite d'otorrhée droite, présenta des crises comitiales franches et des crises avec déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche, renversement du tronc en arrière et à gauche, rotation deux à trois fois autour de son axe, puis affaissement ou simple obnubilation intellectuelle. L'appareil cérébello-labyrinthique paraissait normal. Dans un travail récent, Van Caneghem (20) rapporte trois observations particulièrement intéressantes, puisque

(1) ANGLADA, *Rev. di Cienc. med. Barcelona*, 1880, t. VI, p. 449.

(2) SCHWARTZKOPFF, *Deuts. Monatsch. f. Zahnheilk.*, 1885, n° 3.

(3) LIEBERT, *Deuts. mediz. Woch.*, 1885, n° 37.

(4) BRUBACKER, *Amer. Journ. of nerv. and ment. diseases*, 1888, n° 2.

(5) A. FOVILLE, Nouv. Dict. de médec. et de chir. prat., art. *Convulsions*, t. IX, p. 361, 1872.

(6) FÉRÉ, *Loc. cit.*, p. 298.

(7) GOODWIN, Épilepsie consécutive à des corps étrangers de l'oreille (*Philad. med. and. surg. Rep.*, décembre 1873).

(8) KUPPER, Cas de guérison d'épilepsie ayant une origine périphérique (*Centralb. für die gesammte Therapie*, avril 1884).

(9) FABRICE DE HILDEN, cité par FÉRÉ, *loc. cit.*, p. 299.

(10) RABÉ, Convulsions épileptiformes et hémiplégiques causées par la présence d'un insecte (iule, millepattes) dans le conduit auditif externe (*Gaz. des hôpitaux*, 1860).

(11) WEILL, Appareil auditif chez les épileptiques (Thèse de Paris, 1899).

(12) TALKO, Obs. de convulsions consécutives à une opération pratiquée dans le conduit auditif externe (*Soc. de méd. du Caucase*, 1872-1873, et *Centralb.*, 1874).

(13) BOUCHERON, Épilepsie d'origine auriculaire (*C. R. Acad. sc.*, 6 juillet 1885).

(14) NOQUET, Crises épileptiformes provoquées par une otite moyenne chronique (*Bull. méd. du Nord et Revue de laryngologie*, juillet 1886).

(15) J.-A. ORMEROD, On epilepsy in its relations to ear diseases (*Brain*, avril 1883, p. 20).

(16) BULLEN, Examen de l'influence des agents réflexes et toxiques comme causes de folie et d'épilepsie (*The Journ. of ment. sc.*, avril 1895).

(17) L. TAILLADE, Oreille et épilepsie (Thèse de Lyon, décembre 1899).

(18) P.-M. BRIDE et A. JAMES, Épilepsie et vertige dans leurs rapports avec les maladies de l'oreille (*Edimburg. med. Journ.*, février 1880, p. 702).

(19) H. ROGER et J. REBOUL-LACHAUX, Épilepsie à crises giratoires et lésions otitiques anciennes (*Soc. oto-neuro-ocul. du Sud-Est*, 26 juin 1926 ; *Revue d'oto-neur. ocul.*, janvier 1927).

(20) VAN CANEGHEM, Crises épileptiformes réflexes avec mouvements céphalo et oculogyres par irritation des éléments non sensoriels de l'oreille (*Annales d'oto-laryng.*, juin 1931, p. 609).

chez les trois sujets les crises disparurent avec la guérison de l'otite. Dans la première observation, le sujet était atteint d'otite aiguë ; dans la deuxième, d'une otite chronique avec labyrinthite et phénomène de rétention ; dans la troisième, d'otite aiguë avec rétention de pus.

Comme autre cause d'épilepsie réflexe, nous citerons certaines maladies du pharynx (Frey et Fuchs) (1). Pignero (2), chez un enfant de treize ans atteint d'absences et de crises d'épilepsie, a obtenu la guérison par l'ablation de végétations adénoïdes abondantes.

On a signalé aussi les irritations causées par la présence de larves dans les sinus frontaux (Legrand du Saulle) (3), de vers (Sauvages), de fleurs dans les fosses nasales (Dujarrier) (4) ; mais, parmi les causes d'épilepsie nasale, les plus fréquemment rapportées consistent en la présence de lésions ou de polypes dans les fosses nasales [cas de Lowe, Mackenzie, Fincke (5), Voltolinie, Fraenkel (6), Kupper, Hach (7), Baron (8), Lannois (9), Savornat (10), Dupond (11), Heyninx (12), Frey et Fuchs (13), Frankenberger (14), Bryant (15)]. Il y a lieu d'ajouter que si dans la plupart de ces observations la guérison des attaques convulsives a été obtenue par l'ablation des polypes, le diagnostic d'épilepsie est le plus souvent douteux.

Les incitations oculaires sont rarement notées comme cause d'épilepsie réflexe (épilepsie ophtalmique). Galezewski (16) aurait cependant vu des crises survenir à la suite de lésions du globe oculaire. Gowers (17) cite un cas dans lequel une crise comitiale est apparue chez un sujet de quinze ans, au moment où on essayait de lui enlever un fragment d'acier fixé dans la cornée droite.

Munier (18) a déclenché un accès convulsif à type comitial par la recherche du réflexe oculo-cardiaque chez un soldat qui n'avait jamais eu de crise ; l'accès survint au moment de l'arrêt cardiaque. Ce cas est exceptionnel, car nous avons recherché ce réflexe chez des centaines d'épileptiques et nous n'avons jamais pu provoquer une crise par cette manœuvre.

On a attribué une certaine action aux irritations partant des voies urinaires. Dans le cas de Duncan (19) l'épilepsie disparut après l'extraction de calculs vésicaux. Martin-Laval vit des crises épileptiformes survenir à la suite d'une injection vésicale de 5 centimètres cubes de butelline.

Dans les cas suivants, les voies génitales semblent être le point de départ du réflexe qui cause la crise épileptique (épilepsie génitale). C'est ainsi qu'on a cité des cas d'épilepsie causés par la circoncision [Hodgdon (20), Bacou (21)], d'autres qui sont apparus après cette opération (Regnault) (22). Block (23) a noté un rapport entre un prépuce adhérent et l'épilepsie. Frank (24) a guéri par la castration un jeune homme devenu épileptique à la suite d'une lésion du testicule. Bullen (25) donne des cas semblables. Bazy (26) rapporte deux observations dans lesquelles les crises convulsives semblaient liées à l'ectopie testiculaire, car l'orchidopexie les fit disparaître. Dans l'un des deux cas les crises étaient précédées d'une douleur partant du testicule en ectopie. Il rattache les accès aux phénomènes douloureux.

(1) FREY et FUCHS, Epilepsie nasale, auriculaire ou pharyngée (*Arch. intern. laryng.*, septembre-octobre 1906, et Rapport au *XVe Congrès intern. de méd.*, Lisbonne, août 1906).

(2) PIGNERO, *Arch. méd. des enfants*, septembre 1912.

(3) LEGRAND DU SAULLE, *Soc. méd. psych.*, 23 février 1857 ; *Ann. méd. psych.*, 1857, p. 440.

(4) DUJARIER, Crises convulsives par corps étrangers des fosses nasales (*Soc. de laryng. des hôpit.*, 14 avril 1930, et *Arch. intern. de laryng.*, septembre-octobre 1930, p. 987).

(5) FINCKE, Contribution à l'étude de l'épilepsie au point de vue étiologique (*Deuts. med. Woch.*, n° 4, 1886, et *Ann. méd. psych.*, 7e série, vol. II, 1885, p. 15).

(6) VOLTOLINIE, FRAENKEL, Cités par LANNOIS.

(7) HACH, *Berline klinische Wochenschrift*, 1882, n° 25.

(8) BARON, Maladie nasale associée à l'épilepsie (*Brit. med. Journ.*, 1896).

(9) M. LANNOIS, Epilepsie d'origine nasale (*Ann. des maladies de l'oreille, du larynx, du nez et du pharynx*, 1902, et *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 30 mai 1902).

(10) SAVORNAT, Epilepsie nasale (*Gaz. des hôpitaux*, n° 121, p. 1169, 22 octobre 1904).

(11) DUPOND, Epilepsie d'origine nasale (*Archives de laryngologie*, n° 43, 1906, et *Congrès Soc. laryngol. et d'otol.*, 14-17 mai 1908, p. 1088).

(12) HEYNINX, Epilepsie et compression intranasale supérieure (*Arch. laryngol. et d'otol.*, mars et avril 1906, p. 433-439).

(13) FREY et FUCHS, *Loc. cit.*

(14) OTAKAR FRANKERBERGER, Les névroses nasales d'origine réflexe (*Revue e neurologie, psychiatrii, fysikalmi a diaetelicke therapii*, Prague, novembre 1906, n° 11, p. 505).

(15) W.-S. BRYANT (New-York), The nose in its relation to epilepsy *Medical Record*, 23 novembre 1907).

(16) GALEZEWSKI, *Rec. d'ophtal.*, t. VIII, 1885, p. 1.

(17) GOWERS, Epilepsy and other chronic convulsions diseases, London, 1901, p. 30.

(18) A. MUNIER, Accès convulsif déclenché par la recherche du réflexe oculo-cardiaque (*Revue médicale de l'Est*, t. XLIX, n° 13, 1er juillet 1921).

(19) J. DUNCAN, Epilepsie due à des calculs vésicaux, opération, guérison (*Med. Journ. d'Edimbourg*, 1868).

(20) HODGDON, Convulsions épileptiformes réflexes d'origine préputiale (*The alien. and neurol.*, avril 1897).

(21) BACOU, Epilepsie symptomatique Circoncision. Guérison (*Saint-Paul medical Journ.*, janvier 1902).

(22) REGNAULT, Crises de convulsions après l'opération du phimosis (*Bull. méd.*, 1904, n° 27).

(23) BLOCK, Rapport du prépuce adhérent avec l'épilepsie (*Georgia med. Ass. Journ.*, novembre 1924, p. 473).

(24) J. FRANK, Praxeos medicæ Universa præcepta, t. I, sect. 3.

(25) BULLEN, *Loc. cit.*

(26) P. BAZY, Accidents convulsifs traités et guéris par des interventions chirurgicales (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1er juin 1920, p. 501).

Palmer (1) décrit une épilepsie d'origine ovarienne et Polk (2) une épilepsie à point de départ utérin.

Frœlich (3) rapporte un cas dans lequel un fibrome utérin et l'épilepsie ont suivi un développement parallèle. Après intervention, les crises, d'abord plus fréquentes, s'espacèrent ensuite.

Cotte et Rebattu (4), chez une épileptique qui avait une rétroversion utérine, ont obtenu un excellent résultat par le port d'un pessaire, puis par une fixation utérine. Susmann-Galant (5) rapporte aussi des cas d'épilepsie d'origine génitale.

Outre ces diverses observations, dans lesquelles l'irritation périphérique est en rapport avec un processus pathologique on a signalé des cas dans lesquels des zones cutanées sans cause apparente, sont devenues épileptogènes. Le cas le plus ancien est celui de Bochefontaine (6). Chez un épileptique dément, il a déterminé deux fois une attaque incomplète en lui chatouillant avec les barbes d'une plume, pendant une minute environ, le lobule de l'oreille gauche et la région cervicale du même côté. Féré (7) cite comme zone épileptogène la tempe (Bravais), l'aile du nez et la lèvre (Defoy), l'angle interne de l'œil (Homen) (8), la main (Landesen) (9), un point quelconque à gauche du cou (Ogle) (10). Wilson (11) cite une observation de Huglings Jackson (12) dans laquelle un enfant de sept ans présente des crises chaque fois que l'on touche sa tête ou son visage. Il rapporte deux observations personnelles. Dans l'une, une petite fille eut sa première crise d'épilepsie quand l'élastique de son chapeau frappa son nez ; dans l'autre, une femme de cinquante et un ans est atteinte d'une crise chaque fois que quelque chose touche son oreille droite ou sa tête derrière l'oreille.

Dunsmure (13) donne un cas semblable. Dieulafoy (14) rapporte le cas d'un malade qui, atteint de sciatique traumatique gauche, avait une crise d'épilepsie avec convulsions du côté gauche quand on pinçait la peau du cou ou de la face du côté gauche.

Quelques auteurs ont cru observer un rapport entre certains troubles de la vision et l'épilepsie. Ce serait surtout la fatigue oculaire (*eye strain*) due à des troubles de réfraction qui provoquerait les accès (Stévens) (15). La continuité de l'effort oculaire portant sur les nerfs accommodateurs pourrait provoquer une excitation du sympathique aboutissant à une crise épileptique.

La correction par des verres aurait amené une amélioration ou même la guérison dans certains cas [Work-Dood (16), Ranney (17), Kirkendall (18), Edsall (19), Capps (20), Sachs (21), Spartling (22), Gallacher (23), Semple (24), Reik (25), Wyler (26), Bousquet (27)]. Les résultats de Martin (28), de Hodskins et Moore (29) montrent le rôle insignifiant que jouent ces troubles.

Galezowski (30) a vu disparaître les crises d'épi-

(1) PALMER, Ovarian Epilepsy, quatre cas (*Journ. Amer. Assoc.*, t. VI, 1886, p. 180).

(2) G. POLK, L'épilepsie dans a pratique privée et notamment l'épilepsie par cause réflexe (*Med. Record*, vol. LXXIV, n° 1969, 1er août 1908, p. 186).

(3) FRŒLICH, Crises épileptiques et fibromes utérins (*Congr. français de médecine*, Nancy, 6-12 août 1896).

(4) COTTE et REBATTU, Epilepsie et castration (*Soc. méd. des hôp., de Lyon*, 19 février 1924).

(5) J. SUSMANN-GALANT, L'épilepsie d'origine génitale (Ueber Epilepsien genitalen Ursprings) (*Schweizerische medizinische Wochenschrift* n° 36, 3 septembre 1925).

(6) BOCHEFONTAINE, Production d'attaques d'épilepsie par le chatouillement de la peau du cou chez l'homme (*Arch. de phys. norm. et path.*, 2e série, t. II, 1875, p. 884).

(7) FÉRÉ, *Loc. cit.*, p. 297.

(8) HOMEN, Beitrag zur Lehre ven den epileptagen Zonen (*Centralbl. f. nerven Heilk.*, 15 mars 1886).

(9) LANDESEN, Ueber die epileptischen Zone beim Menschen (Inaug. Diss. Dorpat, 1884).

(10) (J. W. OGLE, Case of epilepsy presenting features of unusual interest; with comments (*The Lancet*, t. I, 1874, p. 615).

(11) KINNIER WILSON, Nervous semeiology with specia reference to Epilepsy (*British. med. Journ.*, vol. II, 1930).

(12) JACKSON (H). On a case of fits resembling those artificially produced in Guinea-pigs. *Proc. M. Soc. London*, 1887.

(13) DUNSMURE (J.), Temporary loss of voluntary power. Edinburg M. J. 874.

(14) DIEULAFOY, Des progrès réalisés par la physiologie expérimentale dans les maladies du système nerveux (Thèse d'agrégation, 1875, p. 138).

(15) STEVENS, Cité par SEGUIN, Paris, Doin, édit., 1893.

(16) WORK-DOOD, Cent cas d'épilepsie, état de la réfraction et traitement par des verres (*Brain*, part IV, 1893, p. 534).

(17) A.-L. RANNEY, Le traitement ophtalmologique des épileptiques (*The New-York med. Journ.*, 20 janvier 1894) ; — Le surmenage oculaire considéré comme cause d'épilepsie et les résultats du traitement ophtalmologique, Réponse au Dr Frédérick Peterson (*The New-York med. Journ.*, 26 janvier 1896, 2 et 9 janvier 1897).

(18) J.-S. KIRKENDALL, Epilepsie et surmenage oculaire (*The New-York med. Journ.*, 17 avril 1897).

(19) F.-H. EDSALL, Epilepsie d'origine périphérique (*Medical News*, novembre 1899).

(20) C.-M. CAPPS, Surmenage oculaire et épilepsie (*The New-York med. Journ.*, 16 septembre 1899).

(21) SACHS, Rapports de l'épilepsie avec les maladies des yeux (*New-York Academy of med.*, 17 mars ; in *Medic. Record*, 9 avril 1904, p. 594).

(22) SPARTLING, La guérison non opératoire de l'asthénopie comme traitement de l'épilepsie (*Americ. med. J.*, 9 avril 1904).

(23) F.-W. GALLACHER, Influence du surmenage oculaire sur le système nerveux (*American medic.*, 8 avril 1905. p. 557).

(24) N.-M. SEMPLE, Rapports entre certains troubles oculaires et l'étiologie des névroses, en particulier de l'épilepsie (*Saint-Louis med. Rev.*, 2 mars 1907).

(25) H.-O. REIK, Is eye strain ever an etiologic factor of epilepsy ? (*Journ. Americ. med. Ass.*, t. XLVIII, p. 1501).

(26) J.-S. WYLER, Epilepsie et réfraction (*The Journ. of the American med. Assoc.*, vol. LVIII, n° 23, p. 1757, 8 juin 1912).

(27) BOUSQUET, Epilepsie d'origine oculaire (*Congrès de la Soc. franç. d'ophtalmologie*, Bruxelles, 11-14 mai 1925).

(28) G. MARTIN, Des rapports de l'œil avec l'épilepsie (*Journ. de méd. de Bordeaux*, nos 13 et 14, 1893).

(29) M.-B. HODSKINS et G.-A. MOORE, Eye strain and epilepsy (*Abstract. Journ. Amer. med. Assoc.*, vol. L, p. 1460).

(30) GALEZOWSKI, De l'épilepsie et d'une névrite guérie par l'énucléation d'un œil blessé (*Acad. de médecine*, 30 décembre 1885).

lepsie à la suite de l'énucléation d'un œil réduit à l'état de moignon. Il s'agissait d'un jeune homme qui avait subi la blessure d'un œil dans un accident de chasse. Six ans après l'accident, des accidents épileptiques survinrent en même temps qu'apparut une névrite optique dans l'œil resté sain jusqu'alors. Après l'opération, les crises disparurent et la vue revint dans l'autre œil.

Par contre, Ciccarelli (1) a vu apparaître l'épilepsie chez trois sujets ayant subi soit l'énucléation d'un œil, soit un traumatisme oculaire. L'épilepsie est apparue dans un cas deux ans, dans le second six ans, dans le troisième six mois après l'énucléation ou le traumatisme.

2° **Causes irritatives intéressant les nerfs viscéraux.** — Les anciens auteurs donnaient à l'épilepsie causée par l'irritation des nerfs des viscères le nom d'épilepsie végétative. Delasiauve (2) admettait que des incitations provenant d'organes éloignés du cerveau pouvaient mettre en jeu le mécanisme qui préside à la manifestation de l'épilepsie. Si tous les organes ont pu tour à tour être incriminés, ce sont surtout les nerfs de l'appareil pulmonaire et du tube digestif qui ont été mis en cause le plus souvent.

L'épilepsie trachéo-pleuro-pulmonaire a fait l'objet d'un travail antérieur (3). Nous avons montré qu'à côté de la théorie émotionnelle, de la théorie toxi-infectieuse, de la théorie de l'embolie gazeuse cérébrale, de nombreux praticiens se rallient à la théorie réflexe et admettent que l'irritation trachéale, pleurale ou pulmonaire est le point de départ de réflexes vaso-moteurs dans les centres cérébraux et bulbaires qui se traduisent par des accidents épileptiformes.

En ce qui concerne le tube digestif, il y a lieu de ne pas confondre avec l'épilepsie réflexe les convulsions qui sont déterminées, non pas par l'irritation des nerfs de l'appareil digestif, mais par les auto-intoxications ou les infections aiguës ayant pour point de départ ces organes (embarras gastrique, gastro-entérites infantiles, putréfaction ntestinale, etc.) (4), ou par l'hyperthermie déterminée par les maladies aiguës viscérales. Il en est de même des affections chroniques de l'estomac et de l'intestin qui agissent, moins comme une cause irritative locale, que comme une cause d'auto-intoxication. On sait combien le régime alimentaire joue un rôle important sur la marche de l'épilepsie (Spartling) (5). Cette distinction étant faite, les cas d'épilepsie d'origine réflexe ayant pour cause l'irritation des nerfs du tube digestif deviennent bien réduits.

Nous avons montré ailleurs (6) les rapports que l'on pouvait établir entre les vers intestinaux et l'épilepsie dite vermineuse, ainsi que les diverses théories réflexe, toxinique, méningée, émises à ce sujet.

Les irritations stomacales ont donné lieu à peu d'observations. Pommay (7) a décrit une épilepsie gastrique caractérisée par des convulsions et des vomissements survenant après des écarts de régime, mais ici le rôle joué par l'intoxication peut être primordial. C'est d'ailleurs la critique faite par Ballet et Raymond aux observations de Proust (8). Le cas de Schuchard (9) serait plus concluant si son sujet, qui présenta un accès épileptique au cours d'un lavage d'estomac, n'avait été à la fois alcoolique et aliéné. Lagier (10) cite d'autres exemples.

Les corps étrangers de l'intestin ont semblé dans de très rares observations être la cause d'attaques convulsives. Krishaber (11), à l'autopsie d'un enfant de douze ans, mort à la suite d'accidents épileptiques, trouva dans l'estomac « un paquet de pépins de raisin du volume d'une noix ».

Krause (12) chez un enfant attribue une crise épileptique à l'accumulation dans son intestin de larves de mouches.

Dans l'observation de Maillard et Codet (13), un enfant à l'âge de huit ans est atteint d'absences qui se répètent jusqu'à huit à dix fois par jour ; il accomplit même une fugue amnésique d'une durée de deux heures. Son caractère se modifie ; il est atteint de constipation. Trois mois après le début des accidents, sous l'influence d'une pur-

(1) F. CICCARELLI, L'épilepsie d'origine oculaire (*La Medicina italiana*, an X, 31 juillet 1912, p. 389).

(2) DELASIAUVE, *Soc. méd. psych.*, 26 février 1888.

(3) L. MARCHAND, Les accidents épileptiformes d'origine pleuro-pulmonaire (*Gaz. des hôpitaux*, 16 décembre 1931, p. 1887).

(4) D'ANGERIO, Accès convulsifs épileptiques et exagération de la putréfaction intestinale (*Riv. clin. e therap.*, n° 3, 1897).

(5) E.-J. SPARTLING, Epilepsie et digestion (*The New York med. Journ.*, 1er octobre 1898).

(6) L. MARCHAND, Convulsions vermineuses et épilepsie (*Gaz. des hôpitaux*, n° 62, 2 et 4 août 1923, p. 993).

(7) POMMAY, Contribution à l'étude de l'épilepsie gastrique et des relations existant entre cette épilepsie et certaines névroses du nerf vague (*Revue de médecine*, juin 1881).

(8) PROUST, Accidents convulsifs réflexes consécutifs à des troubles de l'estomac (*Congr. annuel de méd. ment.*, Blois, 1892, p. 303).

(9) SCHUCHARD, Des accès épileptiformes dans les affections de l'estomac (*Congr. annuel de la Société des médecins aliénistes allemands*, Session de Francfort-sur-le-Mein, 9 août 1881).

(10) E. LAGIER, Contribution à l'étude de l'épilepsie réflexe d'origine gastro-intestinale (Thèse de Paris, 1924).

(11) KRISHABER, Accidents épileptiformes causés par des corps étrangers dans les intestins (*Soc. médicale d'observations*, 2 novembre 1867).

(12) KRAUSE, Cité par FÉRÉ, *Loc. cit.*, p. 303.

(13) G. MAILLARD et H. CODET, Epilepsie réflexe d'origine intestinale par corps étranger. Un cas suivi de guérison persistante (*Soc. méd. psych.*, 22 juin 1931, p. 69).

gation, il rend une scybale rugueuse formée de débris végétaux ; les crises disparaissent dans la suite. Stahl (1) parle aussi de convulsions épileptiformes qui surviennent chez l'enfant sous l'influence de matières fécales accumulées dans l'intestin, et Reed (2) admet que la ptose abdominale peut causer l'épilepsie.

Les irritations péritonéales et appendiculaires peuvent déclencher des crises convulsives qui, quoique d'origine réflexe, semblent avoir une pathogénie particulière. Villemain et Dieulafé (3) ont observé un sujet qui, à chaque crise d'appendicite, présentait des attaques d'épilepsie. Celles-ci disparurent à la suite de l'ablation de l'appendice. Sarthou (4) rapporte aussi une observation dans laquelle les crises d'appendicite aiguë et les crises comitiales commencèrent à la même époque et guérirent par l'intervention chirurgicale. Par contre, Bazy (5) chez les épileptiques « n'a pas vu de modifications des accès à la suite d'opérations, soit de hernie, soit d'appendicite dont on escomptait à tort les heureux résultats ».

Les deux observations de Gutmann (6) ont trait également à la coexistence de crises épileptiques et d'appendicite chronique. Chez un des sujets, une crise est apparue au moment même où on appuyait sur la zone appendiculaire. Gutmann, ayant remarqué que chez ces malades le pouls était ralenti au point de tomber à 30 pulsations par minute, attribue les crises convulsives à la bradycardie et les compare aux crises qui surviennent au cours de la maladie de Stokes-Adams et qui sont dues à l'interruption circulatoire cérébrale. Il s'agit dans les crises appendiculaires d'une bradycardie paroxystique sinusale dont les effets sont les mêmes que ceux d'une bradycardie par dissociation. Les crises ne surviennent, d'après cet auteur, que chez des vagotoniques à pouls déjà lent. Mézat (7) soutient la même thèse que deux observations de Valerio (8) viennent encore appuyer. Ce dernier a suivi deux sujets, âgés de dix-huit et vingt et un ans, qui étaient atteints depuis dix et onze ans d'accès comitiaux survenant deux fois par mois; les crises disparurent après l'appendicectomie. Chez le deuxième malade, la pression de la région cæco-appendiculaire déterminait des convulsions. Ces deux malades étaient vagotoniques et on constatait chez eux un ralentissement paroxystique du pouls atteignant 35 et 40 pulsations par minute. Dans l'observation de Patrascano (9), le sujet était atteint d'épilepsie depuis quatre ans et l'appendicectomie amena la guérison de l'épilepsie. Mêmes rapports entre l'épilepsie et une crise d'appendicite dans le cas de Bernt et Berger (10).

Dans le même ordre de faits, Decourt (11) admet la possibilité d'accidents cérébraux réflexes au cours des ponctions de séreuses. Il cite un cas dans lequel une crise d'épilepsie jacksonienne gauche avec perte de connaissance est survenue chez un sujet éthylique au cours d'une ponction d'ascite. Cet homme avait été atteint d'hémiplégie gauche dix ans plus tôt.

Les irritations portant sur d'autres régions du tube digestif et accompagnées de crises convulsives sont plus rarement invoquées. Citons le cas de Shmigero (12) dans lequel la guérison d'un prolapsus rectal fut suivie de la suspension des crises épileptiques.

3° **Causes irritatives intéressant les nerfs des sens spéciaux.** — Les excitations ou les irritations portant sur les nerfs spéciaux sont invoquées tantôt comme ayant déclenché une première crise d'épilepsie chez des sujets jusque-là indemnes de toute comitialité, tantôt comme influençant la répétition des crises chez des sujets épileptiques (Féré) (13).

L'excitation des nerfs auditifs se retrouve rarement dans les observations. Gowers (14) cite deux cas dans lesquels des attaques légères d'épilepsie étaient produites par un bruit fort et subit. Shenkins (15) observa un enfant qui, surpris par un bruit de trompette, eut un accès épileptique. Chez un

(1) STAHL, Pathologie spéciale, 1863.

(2) C.-A.-L. REED, Epilepsy as symptom of splanchnoptosis (*West. Virginia med. Journ.*, janvier 1921, et *Iowa State Med. J.*, 15 septembre 1921, p. 344).

(3) VILLEMAIN et DIEULAFÉ, Appendicite avec épilepsie réflexe (*Soc. de chir.*, 20 janvier 1909).

(4) SARTHOU, Appendicite et épilepsie réflexe (Thèse de Toulouse, 1908-1909).

(5) P. BAZY, Accidents convulsifs traités et guéris par des interventions chirurgicales (*Ac. de médec.*, 1er juin 1920, p. 501).

(6) R.-A. GUTMANN, Appendicites chroniques et crises convulsives (*Soc. de gastro-entérologie de Paris*, 10 novembre 1924); — Crises épileptiques d'origine appendiculaire (*Arch. des mal. de l'appareil digestif*, décembre 1924); — Epilepsie, absences et vertiges chez les dyspeptiques. Contribution à la pathogénie des épilepsies réflexes (*Presse médicale*, 25 juin 1927, p. 804).

(7) MÉZAT, Contribution à l'étude de l'épilepsie réflexe péritonéale et appendiculaire (Thèse de Paris, 1926).

(8) A. VALERIO, L'appendicite et les épilepsies et autres accidents réflexes (*Presse médicale*, 30 novembre 1927, p. 1470).

(9) V.-V. PATRASCANO, Accès épileptiformes dus à l'appendicite (*Romania med.*, 15 novembre 1932).

(10) BERNT et BERGER, Cités par PATRASCANO.

(11) DECOURT, *Soc. méd. des hôpitaux*, 18 mars 1932, p. 431.

(12) SHMIGERO, *London med. Record*, 1883, p. 518.

(13) FÉRÉ, Sur l'influence des excitations sensorielles comme agents provocateurs des accès d'épilepsie (*Journ. de neurol.*, 5 novembre 1902, n° 21).

(14) GOWERS, *Loc. cit.*, p. 144.

(15) SHENKINS, *Obs. medic. lib.*, t. I, p. 100.

sujet suivi par Merklen (1), certaines crises étaient provoquées par des sensations auditives accompagnées d'impressions visuelles. Katchatchoff a rapporté le cas d'un sujet qui eut une première crise en entendant jouer un morceau par un orchestre et qui, dans la suite, fut atteint immédiatement d'une crise en entendant jouer ce même morceau. Lwoff et Paillet (2) ont présenté à la Société clinique de médecine mentale une malade âgée de cinquante-cinq ans, qui était atteinte d'épilepsie depuis l'âge de quatorze ans. La première crise était apparue le jour où elle avait été témoin de l'exécution d'un communard par les Versaillais ; de plus, cette femme présentait un tremblement généralisé congénital prédominant au membre supérieur droit. La vue du sang, d'un régiment, l'audition de la *Marseillaise* produisaient chez elle infailliblement des crises ainsi caractérisées : étourdissement, sensation d'étouffement, pâleur, cris inarticulés, mouvements du poing droit venant frapper la poitrine, puis mouvements de la jambe gauche et du bras gauche, la face ne participant pas à ces phénomènes ; pas de miction involontaire, pas de perte de connaissance ; durée très courte de la crise. Des doutes furent émis sur la nature comitiale de ces accès qui furent considérés comme des accès pithiatiques survenant chez une épileptique.

Kraepelin fait des réserves analogues à propos d'un cas personnel. Il s'agit d'un épileptique qui avait des crises en entendant jouer des orgues. Nous-même avec Bauer (3) avons rapporté le cas suivant. Une femme à hérédité chargée présente à l'âge de quarante-six ans une première crise épileptique. Dans la suite, elle a tous les jours quatre à cinq accès ainsi caractérisés : la malade rougit, les yeux sont fixes ; elle profère quelques mots incohérents ; durée : une à deux minutes. Parfois le début de la crise est marqué par un vertige. La malade tombe, se relève immédiatement et bredouille quelques mots inintelligibles. Ces malaises sont provoqués parfois par la perception de bruits, de sons musicaux, de chants, de sifflements. Son mari peut provoquer à volonté des accès chez sa femme en sifflant ou en chantant une mélodie ; l'expérience a été faite devant nous. Après l'accès, la malade ne réagit plus aux bruits pendant plusieurs heures. Cette femme était atteinte en outre d'un syndrome parkinsonien qui a débuté en même temps que les crises.

(1) R. MERKLEN, Types d'épilepsie (*Presse médicale*, 25 janvier 1930, p. 123).

(2) LWOFF et PAILLET, Crises d'épilepsie jacksonienne provoquées à volonté chez une épileptique à crises classiques (*Soc. clin. de méd. ment.*, 20 janvier 1913, p. 10).

(3) L. MARCHAND et E. BAUER, Crises d'automatisme paraissant de nature comitiale déterminées par l'audition d'un air de musique. Syndrome parkinsonien (*Soc. clin. de méd. ment.*, 18 janvier 1926).

Si ces diverses observations ne sont pas absolument concluantes à propos de la nature épileptique des accidents, il n'en est plus de même dans les cas d'excitation des nerfs vestibulaires. Boucheron (4), Jones (5), Cacciapuoti (6) admettent que dans les affections otopiésiques la compression des terminaisons du nerf acoustique dans le labyrinthe peut déterminer des crises épileptiques. Les expériences de P. Marie et Pierre (7) sont particulièrement probantes. Ces auteurs, en étudiant les réactions vestibulaires des épileptiques, ont déclenché des phénomènes épileptiques chez 4 malades sur 15. Les crises ont apparu dès le début de l'irrigation par de l'eau à 21°. Les vertiges étaient ainsi caractérisés : pâleur, fixité du regard ou révulsion des globes oculaires, trémulation des lèvres ; secousses de la face ou d'un bras, une fois même incontinence d'urine.

L'action de la lumière comme cause d'épilepsie reflexe a été rarement notée. Shenkins (8) en relate un cas. Piorry (9) rapporte l'observation d'un sujet qui avait un accès chaque fois qu'il sortait au grand soleil. Yawger (10) a vu chez un de ses malades les accès être provoqués par une lumière trop vive. Chez certains comitiaux qui ont une aura consistant en une sensation lumineuse, les accès ont pu parfois être rappelés par la fixation d'un point lumineux.

Radovici, Misirliou et Gluckman (11) ont observé un sujet, âgé de vingt ans, atteint de tic d'élévation de la tête, qui, sous l'influence de la lumière solaire, éprouvait une exacerbation de son tic telle qu'il perdait connaissance, présentait des convulsions toniques et cloniques et écumait ; les réflexes cornéens et la sensibilité générale étaient abolis. Les auteurs notent qu'un élément psychique intervenait, puisque la « lumière artificielle, le bec électrique, la lampe à quartz à rayons ultra-violets, la lampe à rayons infra-rouges ne déclenchaient pas d'accès ». De plus, quand ce

(4) BOUCHERON, *Loc. cit.*

(5) I.-J. JONES, Études neuro-otologiques dans l'épilepsie (*J. of the Amer. med. Assoc.*, t. LXXXI, n° 25, 22 décembre 1923, p. 2083).

(6) CACCIAPUOTI, Les lésions auriculaires chez les épileptiques mentaux (*Cervello*, t. III, n° 3, 15 juin 1924, Naples).

(7) P. MARIE et J.-R. PIERRE, Les réactions labyrinthiques chez les épileptiques étudiées par la méthode de Barany (*Soc. de neurol.*, 12 janvier 1922).

(8) SHENKINS, Obs. médic., liv. I, p. 100.

(9) PIORRY, Clinique méd. de la Pitié, 1833, p. 321

(10) N.-S. YAWGER, Sclérose tubéreuse et autres constatations rares dans l'épilepsie (*Journ. of the Americ. Assoc.*, 17 octobre 1914, p. 1348).

(11) A. RODOVICI, MISIRLIOU et GLUCKMAN, Épilepsie réflexe provoquée par excitations optiques des rayons solaires (*Rèvue neurol.*, juin 1932, p. 1305).

sujet avait l'esprit occupé, il lui arrivait d'oublier son tic solaire.

Nous ne connaissons pas d'observations dans lesquelles l'excitation des nerfs du goût est considérée comme déterminant les accès. Féré a pu provoquer des accès chez un idiot sous l'influence d'odeurs fortes. Quoi qu'il en soit, l'influence de cette cause est si exceptionnelle que nous la citons surtout à titre documentaire.

Considérations générales.

Malgré le grand nombre d'observations d'épilepsie réflexe que l'on relève dans la littérature médicale, cette forme d'épilepsie est très rare. Quand on recherche dans ses notes personnelles des cas semblables, on en trouve si peu qu'ils constituent une exception et qu'on les considère plutôt comme une curiosité pathologique. Certains auteurs, entre autres Bychowski (1), n'admettent pas cette forme parce qu'ils n'en ont jamais vu un seul cas. Pour Peterson (2), elle ne dépasse pas la proportion de 1 à 2 cas sur 1 000 ; Wildermuth (3) arrive à une moyenne de 0,4 p. 100. Muskens (4), sur 2 000 cas, ne trouve qu'un seul cas chez un sujet qui avait subi un trauma des membres. Sur plus de 1 200 malades, nous ne trouvons que les 3 cas d'épilepsie réflexe que nous relatons au cours de ce mémoire.

Il faut reconnaître que toutes les observations que nous avons citées sont loin d'avoir la même valeur et que nombre d'entre elles ne répondent pas aux caractères essentiels que doivent présenter les accidents de cet ordre.

Le diagnostic de l'épilepsie réflexe présente un grand intérêt au point de vue médico-légal (accidents du travail). On doit d'abord tenir compte des coïncidences possibles et éliminer les observations d'épilepsie idiopathique dans lesquelles la première crise seule semble d'origine réflexe ; les parents des malades sont toujours portés à trouver une explication simple à la première manifestation de la maladie.

On doit également séparer de ce groupe les cas dans lesquels un élément psychique tel que : émotion, douleur, est intervenu en même temps que l'irritation périphérique. Il faut aussi considérer comme peu probants les exemples dans lesquels l'épilepsie a évolué comme la forme dite idiopathique après qu'un temps de latence plus ou moins long s'est écoulé entre la prétendue cause périphérique et le premier accès. Bien des cas décrits sous la dénomination d'épilepsie réflexe traumatique ne sont que des cas d'épilepsie dite idiopathique dans lesquels le trauma périphérique n'a joué aucun rôle. Ne doivent être considérés comme indiscutables que les cas où les crises ont pu être rappelées par l'irritation de la partie traumatisée. Il faut aussi se défier des observations dans lesquelles les crises ne se sont plus reproduites à la suite de la suppression de la prétendue cause irritative, après un traitement aussi simple qu'une piqûre d'atropine, l'ablation d'un ongle incarné, l'application de bains chauds locaux, etc. Dans la plupart de ces observations, le diagnostic est mal établi et il semble qu'il s'agisse de crises émotives ou pithiatiques. Bien des accidents décrits sous le terme de convulsions réflexes revêtent plutôt les caractères des accès hystériques. C'est ainsi qu'il est souvent noté qu'il faut maintenir les malades pendant la crise, à cause de leurs contorsions. D'ailleurs les cas d'épilepsie réflexe sont devenus exceptionnels depuis que l'on sait mieux distinguer les accidents comitiaux des phénomènes pithiatiques. Binswanger fait remarquer que de nombreux cas publiés par lui-même comme des cas d'épilepsie réflexe ont évolué comme des cas d'hystérie. Enfin, il ne faut pas faire rentrer dans le groupe de l'épilepsie réflexe les états syncopaux, les simples vertiges d'origine digestive. Il est curieux de noter que, dans l'épilepsie réflexe, les accidents de l'épilepsie psychique ne sont généralement pas observés.

On ne doit admettre comme crise épileptique réflexe que celles où il y a un rapport net entre l'irritation sensitive, sensorielle ou sympathique et l'accident convulsif [Mendel (5), Krauss et Schum (6), Hiller (7), Bernhardt (8)], qu'il s'agisse de sujets qui n'ont jamais présenté de crises épileptiques ou d'épileptiques avérés. Parmi ces cas, il y a lieu encore de faire des distinctions au point de vue pathogénique. Dans l'épilepsie appendiculaire, il semble que les crises soient dues à la bradycardie qui entraîne l'arrêt circulatoire du cerveau ; dans l'épilepsie pleuro-pulmonaire la théorie gazeuse semble actuellement l'emporter sur la théorie réflexe ; dans les convulsions vermineuses, on

(1) Z. Bychowski, L'épilepsie réflexe existe-t-elle ? (*Neurol. Central.*, n° 20, 16 octobre 1920).

(2) F. Peterson, Le traitement médical et chirurgical de l'épilepsie (*New-York med. Journ.*, 6 juin 1896).

(3) Wildermuth, Les troubles psychiques de l'épilepsie au point de vue du droit criminel (*XXVII*e *Congrès de la Soc. psych. du Sud-Ouest de l'Allemagne*, Carlsruhe, 9-10 novembre 1895).

(4) Muskens, Épilepsie, 1927.

(5) K. Mendel, Épilepsie réflexe (*Mediz. Klinik*, Wien et Berlin, 11 avril 1930).

(6) F. Krause et H. Schum, Les affections épileptiques. Leurs fondements anatomiques et physiologiques et leur traitement chirurgical. F. Enke, édit., Stuttgart, 1931.

(7) F. Hiller, Réflexepilepsie (*München med. Wochens.*, 6 janvier 1933, p. 25).

(8) Bernhardt, Épilepsie réflexe (*Deutsch. Zeitsch. für Praktis. medicin*, nos 21, 22, 23, 24, 1876).

tend à incriminer un état méningé toxique avec lymphocytose abondante du liquide céphalo-rachidien.

Les cas les plus purs d'épilepsie réflexe concernent d'une part certains amputés qui sous l'influence d'une irritation de leur moignon présentent d'abord du clonus limité au membre lésé et plus tard des crises d'épilepsie, d'autre part certains épileptiques chez lesquels on peut provoquer des crises soit par une irritation sensorielle (excitation des nerfs labyrinthiques), soit par une irritation périphérique (percussion tendineuse, choc sur un muscle), et il y a lieu de remarquer que dans ces derniers cas il s'agit souvent de sujets atteints d'épilepsie jacksonienne ou d'épileptiques hémiplégiques infantiles avec phénomènes de spasmodicité. L'alcoolisme chronique, la syphilis sont souvent notés dans les diverses observations. Dans le cas de Pontano (1), on pouvait provoquer des crises en excitant certaines zones cutanées ; à l'autopsie on trouva un gliome de la frontale ascendante. Il y a lieu également de tenir compte, dans l'étiologie de l'épilepsie réflexe, des névrites qui se développent à la suite d'un trauma d'un membre.

Dans l'ignorance où nous sommes des modifications cérébrales qui se traduisent cliniquement par une crise épileptique, on ne peut faire que des hypothèses sur le mécanisme par lequel une irritation partie d'une région du corps peut produire ces modifications. Les théories toxique, anaphylactique, endocrinienne ne peuvent évidemment pas s'appliquer à l'épilepsie réflexe. Pour les uns, l'excitation afférant par les voies sensitives, sensorielles ou végétatives déterminerait dans le cerveau des troubles vaso-moteurs (théorie circulatoire) ; pour d'autres, elle entraînerait la décharge brusque épileptogène des centres moteurs dont le tonus serait augmenté (théorie dynamique) ; certains admettent une modification brusque de l'équilibre sympathique (théorie sympathique). Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que l'épilepsie réflexe ne survient que chez des prédisposés dont le cerveau présente une excitabilité anormale. Toutes ces théories montrent combien le problème pathogénique est encore incertain.

(1) T. PONTANO, Zones cutanées épileptogènes et épilepsie réflexe à propos d'un cas de gliome de la frontale ascendante (*Policlin., sez. med.*, t. XXX, n° 9, 1er septembre 1923, p. 425).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Diabète et albuminurie.

ANIBAL RUIZ MORENO (*La Prensa Medica Argentina*, an. XXI, n° 49, p. 2326, 5 déc. 1934). Chez les diabétiques, l'albuminerie recherchée par les moyens ordinaires est trouvée dans 11,25 p. 100 des cas examinés. La coexistence de néphrite chronique et de diabète est rare. Elle n'est notée que dans 2,54 p. 100. Il ne semble pas que le diabète soit cause de néphrite. Il est important de reconnaître que l'albuminerie n'est pas en rapport avec une néphrite, car le pronostic s'en trouve changé. Souvent un régime approprié fait disparaître cette albuminerie, qui est presque toujours d'origine alimentaire. Le taux de la glycosurie n'influence pas l'albuminurie.

Le fait que cette albuminurie s'observe surtout dans les diabètes peu graves est peu en faveur de l'hypothèse qui la rattache à une infiltration glycogénique ou grasse des cellules rénales, à une surcharge fonctionnelle du rein ou à telle autre cause rénale.

L'infiltration glycogénique du rein est due sans doute à la glycosurie. L'infiltration lipidique est, comme le pense Noorden, en rapport avec la grande quantité de graisses qui circule dans l'organisme diabétique et à l'altération des échanges provoquée par le diabète. Ce serait une infiltration et non, comme le pense Fahr, une dégénérescence toxique. M. DÉROT.

Hypoglycémie d'effort chez une diabétique tuberculeuse.

Ce cas est rapporté par SCHICHT et OSVALDO GARRE (*La Prensa Med. Argentina*, an. XXI, n° 48, p. 2280, 28 novembre 1934). Il s'agissait d'une malade atteinte de tuberculose et de diabète avec acétonurie. Cette malade, traitée par l'insuline et la chrysothérapie, vit son état s'améliorer de manière considérable. L'insuline fut abaissée de ce fait de 40 unités quotidiennes faites en deux fois avant chaque repas à 20 unités quotidiennes faites dans les mêmes conditions. Malgré ces précautions, un accident d'hypoglycémie survint un jour où la malade venait d'effectuer un effort physique. Les auteurs tirent de cette observation plusieurs conclusions :

1° Depuis l'insulinothérapie, le pronostic de la tuberculose associée au diabète est moins sévère.

2° Quand un diabétique travaille, la surveillance de son état doit être particulièrement minutieuse. Le travail a un effet hypoglycémiant qui est dû, selon Gerl et Hoffmann, à une libération d'insuline rendue possible par une atteinte assez légère du pancréas. A côté de ce facteur interviennent sans doute la destruction de glucose qu'apporte l'activité musculaire et l'augmentation des combustions organiques que provoque l'effort. M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE GÉNÉRALE

MITOSINES, FOLLICULINES, LUTÉINES (1)

I. — Historique des faits et évolution des idées sur la fonction de reproduction. Schéma expérimental sur les hormones sexuelles.

PAR

R. MORICARD

Chef de clinique de la Faculté de médecine de Paris.

Dans l'étude classique des hormones sexuelles femelles, on a surtout déterminé les relations qui conditionnent la sécrétion de ces hormones par les tissus endocriniens de l'ovaire ; on a tout particulièrement précisé les phénomènes cycliques que ces hormones déclenchent au niveau de l'utérus et du vagin.

L'ovaire est un organe double : c'est une glande endocrine, mais c'est aussi l'organe porteur de cellules sexuelles femelles : les ovules. La différenciation des cellules sexuelles mâles et femelles ou gamètes s'accompagne d'une série de phénomènes de croissance assez complexes mais très généraux et que l'on retrouve sur la plupart des êtres d'organisation supérieure, tant dans le règne végétal que dans le règne animal.

La fécondation, qui est caractérisée par l'union du spermatozoïde et de l'ovule, est suivie d'une intense prolifération liée à la croissance de l'embryon.

En essayant de pénétrer les phénomènes les plus élémentaires et les plus généraux auxquels les hormones sexuelles peuvent être fonctionnellement reliées, nous avons été très naturellement amené à essayer de déterminer les relations qui peuvent unir ces hormones avec la croissance des gamètes et de l'embryon.

Nos recherches nous ont permis de montrer que les hormones sexuelles sont reliées à la croissance des gamètes et probablement aussi à celle du tissu embryonnaire.

Si on étudie les hormones sexuelles femelles dans les publications qui leur sont relatives jusqu'à la fin de 1932, on est obligé de constater qu'on néglige cette fonction de croissance qui est pourtant si intimement liée à la fonction de reproduction. Ceci est dû aux conditions mêmes dans lesquelles ces hormones ont été découvertes.

En septembre 1923, E. Allen et Doisy démontraient l'existence d'une hormone ovarienne. Allen, par ses travaux sur l'ovogenèse, était amené à considérer l'ovocyte comme le « centre dynamique » du follicule ovarien.

En 1927, Zondek et Aschheim démontraient que le centre dynamique du follicule ovarien n'est pas l'ovocyte, mais l'antéhypophyse qui, par ses sécrétions, provoque le développement folliculaire, l'ovulation et la formation du corps jaune. Cet effet de formation de corps jaune devait très rapidement prendre une importance énorme, par son application au diagnostic biologique de la grossesse.

Dans ces recherches, il y a eu l'oubli ou le rejet de l'analyse complète et systématique des phénomènes liés à la différenciation de l'ovule, ce qui est surtout représenté par les mitoses de maturation ou méïose. Une double division du noyau des cellules sexuelles réduit de moitié le nombre de leurs chromosomes. La fécondation rétablit chez l'embryon la constance du nombre des chromosomes dans une même espèce. La réduction chromatique ou meïose s'étend à la fois aux individus du règne végétal et du règne animal ; elle est donc infiniment plus générale que ne l'est la formation du corps jaune des mammifères.

Dans une série de notes publiées de mars 1933 à décembre 1934 et dont les dernières ont été déposées à l'Académie des sciences par notre maître M. le professeur Gosset, nous avons montré qu'il existe des relations unissant les mitoses de maturation de l'ovocyte, les modifications du vacuome radié et les hormones contenues dans le liquide folliculaire.

On doit considérer le liquide folliculaire comme ayant la valeur d'une sécrétion exocrine contenant de la folliculine et de l'hormone antéhypophysaire. Le liquide folliculaire représente le matériel de réserve de l'ovule en migration dans la trompe.

L' « hormone » ou les « hormones » autéhypophysaires actives sur l'ovaire ne sont pas encore isolées à l'état de pureté, on a seulement isolé des extraits biologiquement actifs ou « complexes hormonaux » ; leur injection intraveineuse chez le lapin adulte déclenche en sept heures l'apparition de la métaphase de la première mitose de maturation, ce qui précède l'ovulation et la formation du corps jaune (schéma, fig. 1). Cet effet mitogénétique constitue un nouveau test de l'activité biologique des hormones antéhypophysaires sur l'ovaire. Pour désigner les complexes hormonaux d'origine ou non autéhypophysaire et capables de déclencher cet effet,

(1) Travail du Laboratoire de médecine expérimentale (professeur N. Fiessinger) et de la Clinique gynécologique de la Faculté de médecine de Paris (professeur Proust).

nous avons proposé le terme de « mitosine gamétotrope ».

A la fin du siècle dernier, les observations morphologiques de Van Beneden, de Strasburger, de Winiwarter, ont démontré l'unité cytologique des cellules sexuelles sur ces points. Les études morphologiques les plus précises ont été faites par Sobotta, par van der Stricht, par Grégoire et par Lams. Avec Weissmann on pouvait admettre qu'un être vivant est constitué par deux groupes de cellules : d'une part les cellules du germen, d'autre part, les cellules du soma. Le germen représente les cellules sexuelles chargées de la transmission de l'espèce. Le soma représente les cellules qui constituent l'individu. Le germen vit en quelque sorte en saprophyte sur le soma et il est relativement indépendant du soma.

Les recherches de M. Clung, de Morgan, la découverte de l'hétérochromosome ont orienté les généticiens vers l'étude des structures chromosomiques dont la constitution se trouvait être un critère déterminant du sexe de l'embryon.

Expérimentalement, ces recherches ont surtout été poursuivies chez les insectes. Chez ces animaux, l'existence d'actions hormonales reste un problème non résolu. Les généticiens ont eu tendance à négliger l'étude des relations qui pouvaient unir les hormones et les cellules sexuelles. Humphrey, Witchi ont apporté récemment des observations très importantes sur les conditions de détermination du sexe des cellules sexuelles à l'état embryonnaire et montré l'existence de relations hormonales dans la détermination du sexe des cellules sexuelles. Ce sont là des travaux d'embryologie. Au contraire, les endocrinologistes, orientés vers l'analyse des fonctions des tissus endocriniens, ont été amenés à négliger relativement l'étude des cellules sexuelles femelles. Il est d'ailleurs à remarquer que chez le mâle, tous les travaux un peu importants ont longuement analysé la spermatogenèse, et que celle-ci est sûrement sous la dépendance d'actions hormonales.

Dans leurs études expérimentales, Zondek et Aschheim (1931), Smith (1933), Evans (1933), ont étudié les spermatozoïdes chez le mâle et la formation du corps jaune chez la femelle. Il suffit de lire le livre de Zondek pour constater cette contradiction, qui est encore plus apparente dans les publications récentes de Smith et Léonard. Dans deux communications successives, ces auteurs étudient chez le mâle les spermatozoïdes et chez la femelle la lutéinisation du follicule ovarien. De l'ovocyte, il n'en est pas question.

Swezy et Evans ont étudié l'ovogenèse ; excepté chez la chienne, toutes leurs recherches ont porté sur les premiers stades de différenciation de l'ovocyte et ils ont négligé l'étude systématique de la différenciation de l'ovule lors de la formation du corps jaune.

Nos principales recherches ont porté sur l'ovogenèse et plus spécialement sur les conditions déterminant le déclenchement des mitoses réductionnelles précédant la formation du corps jaune. Nous avons essayé de démontrer que l'ovogenèse était pour une part liée aux actions des hormones sexuelles, ce qui conduit à admettre pour elles des relations intimes avec les phénomènes de croissance.

La fonction endocrinienne du corps jaune. — En 1898, Prenant émettait une hypothèse qui fut extrêmement féconde. Le corps jaune pouvait être considéré comme étant une glande à sécrétion interne. C'est Claude Bernard qui a le premier introduit la notion de sécrétions internes. En 1889 Brown Sequard posait les bases de nos conceptions actuelles sur les sécrétions internes.

En 1905, Starling donnait la définition des hormones : « corps chimiques transportés par le sang de l'organe où elles sont produites à l'organe sur lequel elles agissent. Le besoin physiologique se renouvelant constamment détermine leur production répétée et leur circulation dans le corps ».

Dès 1905, Starling séparait deux groupes de messagers chimiques ou hormones, les unes liées à des phénomènes d'excito-sécrétion et les autres capables de déclencher des phénomènes de croissance ou hormones morphogènes. C'est à ce groupe qu'appartiennent les hormones sexuelles.

Les travaux poursuivis de 1900 à 1917, ou même quelques années plus tard, ont surtout été orientés vers l'étude de la fonction endocrinienne du corps jaune. Les travaux de Lœb et de Fraenkel, et surtout ceux de Bouin et Ancel en 1909, apportaient la preuve d'existence des fonctions endocriniennes de cet organe. On sait que chez la lapine, l'ovulation et la formation du corps jaune sont des phénomènes provoqués par le coït et que, même après coït avec un mâle à canaux déférents liés, la formation du corps jaune survient en l'absence de fécondation. Dans ces conditions, lors de l'activité du corps jaune, la muqueuse utérine subit un développement spécial qui prouve l'activité de cette glande endocrine. Si on détruit les corps jaunes formés, les transformations utérines n'apparaissent pas.

Ces expériences eurent un retentissement considérable et, jusqu'en 1917, la physiologie de

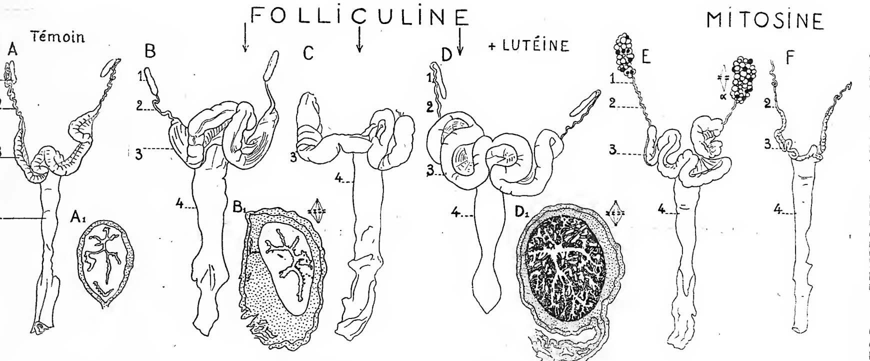


SCHÉMA EXPÉRIMENTAL SUR LES HORMONES SEXUELLES FEMELLES.

Témoin. A. A_1.

A. Tractus génital de lapine de 1 250 grammes, animal prépubère.

1. Ovaire ;
2. Trompe ;
3. Utérus (double) ;
4. Vagin.

A_1. Coupe de l'utérus.

1. Muqueuse utérine ;
2. Musculature utérine.

Action de la folliculine. B. C. B_1.

B. Animal prépubère normal.

1. Ovaire non développé ;
2. Trompe macroscopiquement peu modifiée ;
3. Utérus très hypertrophié ;
4. Vagin hypertrophié.

B_1. Coupe de l'utérus.

1. Muqueuse utérine saillante et œdémateuse avec présence de mitoses ;
2. Musculature hypertrophiée.

C. Animal prépubère castré.

3. Utérus hypertrophié ;
4. Vagin hypertrophié.

La folliculine se substitue à la sécrétion ovarienne, mais cette substitution est incomplète. La muqueuse utérine atteint l'état du rut chez le lapin, mais ne présente pas les phénomènes liés à l'action du corps jaune actif.

Action associée de la folliculine et de la lutéine. D. D_1.

D. Injections successives de folliculine et de lutéine, cette dernière hormone agissant en présence de folliculine.

1. Ovaire non développé ;
3. Utérus très développé ;
4. Vagin hypertrophié.

D_1. La coupe montre l'état de dentelle utérine identique à celui observé lors de l'existence d'un corps jaune actif chez l'animal adulte.

La lutéine n'agit que sur un utérus préalablement folliculinisé ; la folliculine est présente quand la lutéine agit, mais il ne doit pas y avoir surcharge de folliculine.

Même en l'absence de l'ovaire (C) ou en l'absence de corps jaune (D), les substances que nous avons injectées sont actives sur l'utérus. Elles représentent des corps chimiques possédant les propriétés physiologiques des hormones ovariennes qui sont les hormones de croissance de l'utérus et du vagin (B_1a, D_1a).

Action de la mitosine gamétotrope. E. F.

E. Injection de mitosine gamétotrope (extrait d'urine de femme enceinte habituellement assimilé à l'hormone ou les hormones antéhypophysaires actives sur l'ovaire).

1. Développement de l'ovaire, follicules et corps jaunes hémorragiques (en noir).
3. Hypertrophie utérine relativement faible.
4. Développement du vagin.

F. Injection de mitosine gamétotrope à l'animal castré.

1. Atrophie des cornes utérines.
4. Vagin en voie d'atrophie.

Le produit injecté déclenche le développement de l'ovaire, ce qui secondairement s'accompagne de la sécrétion des hormones ovariennes (folliculine, lutéine).

Après castration, l'injection de mitosine gamétotrope est inactive sur l'utérus.

Nous avons montré que lors de la formation d'un corps jaune, qu'il y ait ou non ovulation, il y a apparition de mitoses au niveau de l'ovocyte. Il s'agit en général de mitose réductionnelle (E).

L'action de l'hypophyse sur l'ovaire n'est qu'un cas particulier des actions de croissance que par son hormone ou ses hormones (mitosines) cette glande possède sur la croissance de l'individu. L'antéhypophyse est fonctionnellement reliée à la croissance du soma et des gamètes.

Schématiquement, les hormones ovariennes (folliculine, lutéine) agissent directement sur l'utérus et le vagin ; elles conditionnent le développement du muscle utérin et de la muqueuse utérine, et sur cette dernière l'apparition de phénomènes sécrétoires.

Les hormones antéhypophysaires (mitosines) sont directement actives sur l'ovaire et déclenchent la sécrétion des hormones ovariennes qui agissent sur l'utérus.

En l'absence de l'ovaire, les hormones antéhypophysaires ne peuvent pas déterminer le développement de l'utérus ou du vagin.

l'ovaire, en tant que glande endocrine, avait pour base la fonction du corps jaune.

Iscovesco, en 1912, Fellner, en 1913, montraient que les extraits lipoïdiques de l'ovaire provoquaient la congestion et le développement de l'utérus. Ces essais de mise en évidence des hormones ovariennes restaient peu précis. En 1923, Moulonguet, dans sa thèse intitulée : « La glande à sécrétion interne de l'ovaire humain », étudiait la physiologie du corps jaune chez la femme.

La fonction endocrinienne du follicule ovarien. — D'après les observations de Retterer et de Lataste, on savait depuis longtemps que le vagin de certains rongeurs subit des modifications importantes au moment du rut. En 1917, Stockard et Papanicolaou apportaient une technique nouvelle d'étude de la fonction sexuelle. Le contenu vaginal, examiné par frottis, permet de présumer de l'état de l'ovaire et de suivre le cycle ovarien chez l'animal vivant.

En période de rut, c'est-à-dire à la fin de la maturation folliculaire et lors de l'ovulation, on trouve dans le frottis vaginal des cellules kératinisées qui sont représentées par de grandes cellules anucléées.

Long et Evans, en 1922, Edgar Allen, en 1923, faisaient des observations comparables chez le rat et la souris. Ces auteurs ont signalé en note dans leurs mémoires qu'après castration, la kératinisation vaginale faisait défaut. On avait ainsi la notion de simultanéité et de dépendance unissant la maturation folliculaire et l'apparition du rut ou œstrus ; ce phénomène étant caractérisé par l'apparition de cellules kératinisées à l'état pur dans le frottis vaginal. Ce petit détail morphologique allait être le point de départ d'une des grandes découvertes de la biologie moderne.

Frank en 1922 avait publié une courte note où il signalait que l'injection de liquide folliculaire provoquait chez la lapine non castrée une hypertrophie de l'utérus. Cette expérience très importante n'avait cependant pas été analysée de façon très précise.

Preuve d'existence des hormones ovariennes. — En 1923, E. Allen et Doisy, injectant du liquide folliculaire à des souris castrées, faisaient réapparaître les phénomènes de kératinisation vaginale simultanés de la période de rut et ils prouvaient l'existence d'une hormone ovarienne contenue dans le liquide folliculaire. Ils constataient que la substance active était soluble dans les solvants des lipoïdes. Ils ont isolé des extraits actifs ou complexes hormonaux doués des propriétés substitutives vis-à-vis de l'ovaire.

On pouvait admettre que ces extraits contenaient une hormone. Celle-ci a été dénommée « folliculine » par Courrier, « œstrine » par Parkes, par Marrian, « hystérauxine » par Champy. La seule chose qui était alors isolée, c'était un extrait biologiquement actif, capable de se substituer à la fonction ovarienne. Actuellement, Doisy et E. Allen utilisent le terme de Theelin pour désigner l'hormone du follicule ovarien sans que l'on puisse dire, comme l'a fait remarquer Doisy, si l'hormone ovarienne est à l'état de Theelin ou de Theelol dans l'ovaire.

Très rapidement, on se rendit compte que cette hormone folliculaire ou hormone productrice de l'œstrus ou folliculine était incapable de produire la différenciation utérine observée par Bouin lors de la présence de corps jaunes actifs chez la lapine. Courrier, un des premiers, a défendu la notion de duplicité des hormones ovariennes.

Preuve d'existence de l'hormone lutéinique. — Dès 1919, Corner avait poursuivi toute une série de travaux sur le corps jaune de truie.

En 1929, Corner et W. Allen, à partir du corps jaune de truie, isolaient un extrait capable de faire apparaître chez la lapine castrée, après coït, les phénomènes utérins pseudo-gestatifs décrits par Bouin et Ancel, lors de la période d'activité du corps jaune chez le lapin. Cornez et Allen pouvaient également faire évoluer la grossesse en l'absence de l'ovaire. Or, chez la lapine en gestation, la castration détermine constamment l'avortement.

Les relations fonctionnelles unissant l'antéhypophyse et les gonades. — En 1926, Aschheim et Zondek puis Smith, surchargeant des animaux impubères avec du tissu antéhypophysaire de bœuf, provoquaient une maturité sexuelle précoce avec développement de l'ovaire, ce qui était caractérisé par le développement folliculaire et la formation de corps jaunes ; il y avait développement secondaire du tractus génital. En 1927, Zondek et Aschheim insistaient sur le fait que la folliculine était incapable de provoquer le développement folliculaire. En l'absence de l'ovaire, l'implantation de tissu antéhypophysaire est incapable de déclencher le développement du tractus génital. L'effet de développement du tractus génital est donc secondaire à une action de l'hypophyse sur l'ovaire.

Cette expérience avait déjà été faite en 1921 par Evans et Long. Ces auteurs avaient même isolé un extrait ou complexe hormonal actif sur l'ovaire. Ils avaient même observé la formation du corps jaune suivi de repos vaginal. Quoiqu'ils aient opéré sur quelques animaux impubères,

dans leurs expériences Evans et Long ont méconnu l'effet de développement folliculaire précessif de la formation du corps jaune.

Evans et Long avaient provoqué expérimentalement le gigantisme chez le rat. Devant l'intérêt des effets de croissance somatique, ils ont relativement négligé l'étude des effets ovariens. Actuellement, on peut dire qu'ils ont donné une interprétation inexacte des faits observés en considérant l'effet de lutéinisation ovarienne comme étant secondaire au gigantisme et admis un antagonisme entre la croissance somatique et le développement de l'ovaire. C'est sur les effets de croissance somatique qu'Evans a poursuivi ses principales recherches. Sur cette expérience, bien des études restent à faire, tant sur les métabolismes généraux que sur les effets mitogénétiques que nous avons observés et qui sont déclenchés par ces hormones de croissance.

Toutes ces recherches biologiques n'ont fait que confirmer la géniale synthèse faite par Pierre Marie en 1886, lorsqu'il a décrit l'acromégalie sur deux observations cliniques alors incomplètes. Pierre Marie ne semble pas avoir fait d'autopsie dans ses deux premières observations.

En 1910, Cushing avait pu pratiquer l'hypophysectomie chez le chien et montrer qu'après ablation de cette glande, il y avait arrêt de croissance de l'individu et atrophie testiculaire.

En 1913, Camus et Roussy posaient l'important problème des fonctions tubériennes et de leurs rapports avec l'hypophyse.

En 1927, P.-E. Smith, chez le rat, pratiquait l'hypophysectomie par voie latéro-pharyngée et prouvait, de façon absolue, l'existence d'hormones antéhypophysaires. Il constatait un arrêt de croissance somatique, une atrophie de toutes les glandes endocrines, une dégénérescence des cellules sexuelles et, en particulier, un arrêt de la formation de spermatozoïdes.

L'implantation quotidienne d'hypophyse de rat permettait de faire disparaître les troubles secondaires à l'hypophysectomie.

Il faut remarquer que Smith et Engle avaient été les premiers à montrer que le développement du tractus génital chez le mâle impubère normal était influencé par l'implantation du tissu antéhypophysaire. Ces faits ont été peu après étudiés par Fels, par Biedl, en 1927, puis par Steinach et Kun en 1928 et enfin par Brouha, Hinglais et Simonnet en 1929.

L'étude biologique des corrélations hypophyso-ovariennes n'aurait pas pris aussi vite un si grand intérêt si la caractérisation des substances à activité antéhypophysaire dans l'urine n'avait pas été l'objet d'une application pratique retentissante qui est le diagnostic biologique de la grossesse. C'est Lœwe qui a signalé le premier le passage d'hormone dans les urines. Ce fait doit modifier profondément nos conceptions sur les hormones. Celles-ci, après avoir agi dans l'organisme, passent dans l'urine sous des formes biologiquement actives.

En 1927, Aschheim et Zondek ont découvert, dans l'urine de femme enceinte, l'élimination massive de corps qu'ils ont assimilés d'une part à la folliculine ovarienne et, d'autre part, à l'hormone antéhypophysaire. C'est à partir des hormones urinaires qu'Aschheim puis Zondek ont été amenés à admettre l'existence d'une hormone de maturation folliculaire et d'une hormone de lutéinisation. Il est à remarquer qu'il est actuellement démontré que la folliculine trouvée dans l'urine de femme enceinte n'est pas d'origine ovarienne, mais d'origine apparemment placentaire. C'est vraisemblablement dans l'œuf en évolution qu'il faut rechercher l'origine principale des hormones, dites antéhypophysaires, trouvées dans l'urine de femme enceinte. Le professeur Proust, Parat et Palmer ont apporté récemment quelques observations cliniques très importantes dans l'analyse de ces relations biologiques.

Isolement chimique des hormones sexuelles. — C'est un problème en partie résolu pour les hormones ovariennes. C'est un problème qui est entièrement à résoudre pour l'hormone ou les hormones antéhypophysaires actives sur l'ovaire.

La plupart des travaux de chimie faits sur la folliculine ont été faits à partir des corps chimiques hormonaux d'origine urinaire.

L'hormone lutéinique, au contraire, a été isolée à partir du tissu endocrinien qui la sécrète.

En 1929, Doisy a cristallisé la Theelin ou folliculine. Butenandt, en 1930, en a donné la première formule brute exacte $C^{18}H^{22}O^{2}$. Marrian, peu après, a trouvé l'hydrate d'œstrine ou hydrate de folliculine $C^{18}H^{24}O^{2}$ et, en 1932, Girard isolait l'équilénine $C^{18}H^{18}O^{2}$.

Butenandt, en 1932, a isolé, à partir de l'urine, l'hormone sexuelle mâle ou androstérone.

Butenandt, en 1932, se basant sur les travaux de Rosenheim, King, Bernal, Wieland, a admis pour noyau chimique de base de la folliculine le phénanthrène et proposé l'étude de la filiation : cholestérine, pregnandiol, hormone sexuelle mâle, folliculine. Tous les travaux ultérieurs n'ont fait que confirmer et étendre cette splendide hypothèse de travail.

En 1933, Cook et Dodds ont montré que le

1.2. céto- 1.2.3.4. tétrahydrophénanthrène est également œstrogène et, quelques mois plus tard, que certains carbures cancérigènes et en particulier le 1.2. benzopyrène, qui est un carbure assez voisin de la folliculine, est également œstrogène. Butenandt a fait la synthèse du diméthylphénanthrène et a obtenu ce corps à partir de l'hydrate de folliculine.

En 1934, Ruzicka, par oxydation chromique de la cholestérine, a pu obtenir l'hormone sexuelle mâle et Kendall a cristallisé la cortine que sa formule chimique apparente sûrement à la folliculine.

On a actuellement démontré l'existence de relations chimiques étroites entre la cholestérine, les acides biliaires, le pregnandiol, la cortine, l'hormone lutéinique, l'hormone sexuelle mâle, la folliculine, l'équilénine, les carbures cancérigènes.

L'isolement chimique des hormones antéhypophysaires est loin d'être aussi avancé. Folliculine et lutéine étant des corps ternaires, leur étude a été relativement facile. Les hormones antéhypophysaires sont vraisemblablement de nature polypeptidique. Ce sont des corps très fragiles et, comme l'a écrit Collip, pour les hormones antéhypophysaires, c'est encore cette propriété que nous connaissons le mieux ! On a séparé à partir de l'antéhypophyse ou de certains liquides organiques des extraits doués de propriétés similaires ou différentes. La plupart des auteurs insistent sur les différences des effets déclenchés par ces multiples extraits ; beaucoup d'auteurs affirment de façon trop précoce avoir séparé des hormones. On avait cru pouvoir isoler des hormones spéciales appartenant au placenta, ou au corps jaune ; pour certaines, il a été démontré qu'elles ne sont en réalité que des formes de folliculine. De grandes réserves sont nécessaires quant aux séparations admises pour les hormones antéhypophysaires. Dans ces effets apparemment multiples, il nous a semblé plus intéressant de dégager les actions élémentaires qui leur sont communes. Ces hormones antéhypophysaires ou « mitosines » sont reliées de façon très générale aux processus de prolifération. Ainsi conçu, on peut être amené à rechercher les parentés biologiques qui peuvent unir les mitosines sécrétées par l'hypophyse ou éliminées dans l'urine de femme enceinte et les extraits embryonnaires étudiés par P. Carnot ou les tréphones de Carrel.

Fonction des hormones sexuelles. — L'isolement chimique de corps doués des propriétés fonctionnelles des hormones ovariennes a permis d'élargir considérablement les activités biologiques de ces différentes hormones.

Dans l'étude biologique d'une hormone, il nous semble nécessaire de séparer trois groupes de fonctions : 1° la *fonction propre* ; 2° la *fonction de régulation endocrinienne* ; 3° les *actions pharmacodynamiques*.

1° La *fonction propre* est avant tout caractérisée par les effets de substitution que l'hormone peut exercer vis-à-vis du tissu endocrinien qui normalement la sécrète. Ainsi comprise, cette fonction serait trop étroite. Actuellement, en se basant sur les travaux de Lœwe, de Schœller et Gœbel, il faut étendre la fonction de la folliculine du règne animal au règne végétal. Pour apporter la preuve de la nécessité de la fonction hormonale, c'est ici beaucoup plus difficile. Il faut prouver la constante de la relation entre une hormone et un effet déterminé ; préciser le tissu sur lequel agit cette hormone, déterminer les conditions de relations de cette hormone avec les effets qu'elle déclenche. Dans l'état actuel de nos connaissances, il est impossible d'apporter sur ces points des preuves absolues. On peut cependant dégager pour certaines hormones des relations fonctionnelles prédominantes. La folliculine, par exemple, possède une relation très générale avec les phénomènes de croissance, notion que nous avons soutenue dans notre Thèse en 1934 : « Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine ».

2° Chez les mammifères, il faut ajouter la *fonction de régulation endocrinienne* qu'une hormone possède vis-à-vis des autres glandes endocrines.

3° *On peut, avec une hormone*, déclencher toute une série de phénomènes qui n'existent pas dans les conditions physiologiques et dont l'étude peut être très intéressante du point de vue physiopathologique. Ces effets doivent être considérés comme étant des actions d'ordre pharmacodynamique.

Pour les hormones ovariennes sécrétées par l'ovaire, on peut considérer qu'une action est physiologique quand l'hormone injectée permet de reproduire chez le castrat adulte les phénomènes normalement observés au niveau du tractus génital en présence de l'ovaire.

Nous dirons qu'il y a action pharmacodynamique quand, chez un animal adulte en équilibre endocrinien, on surchargera son organisme par injection ou ingestion d'une hormone et qu'on entraînera l'apparition d'un phénomène qui n'existe pas dans les conditions physiologiques. Les effets d'antagonisme hormonal décrits par Courrier, les effets cancérigènes obtenus par Lacassagne, sont des effets d'ordre pharmacodynamique.

Mécanisme des actions hormonales. — Pour désigner le déclenchement d'un phénomène dépendant d'une action hormonale, on utilise le mot « excitation ». Ce terme n'a que la valeur d'une mode d'expression verbale ayant une représentation matérielle et qui nous est figurée par l'étude des corrélations organiques dépendantes du système nerveux.

Si l'on essaye de pénétrer un peu dans les mécanismes des actions hormonales, on est immédiatement arrêté par le nombre des inconnus chimiques et physiques, qui entourent les phénomènes d'assimilation, auxquels les hormones sont reliées. Limités par nos techniques, nous ne pouvons pas actuellement analyser le mécanisme de ces phénomènes.

Quand on fait agir une hormone, on constate secondairement l'apparition d'un effet. Que s'est-il passé entre le moment où cette hormone est entrée en action et le moment où nous avons perçu les résultats de cette action hormonale ? Nous l'ignorons.

Dans certains cas, nous avons la possibilité de déterminer sur quel ordre de phénomènes l'action normale a eu lieu. L'insuline est indiscutablement liée au métabolisme des hydrates de carbone. L'hormone parathyroïdienne est liée au métabolisme du calcium. On peut admettre ici que le problème à étudier se ramène surtout à l'analyse d'un phénomène d'ordre chimique.

Les hormones sexuelles sont reliées à des phénomènes de croissance, qui peuvent sembler peu accessibles à une étude d'ordre chimique. On sait que la thyroxine est reliée aux phénomènes de croissance et cette hormone a une action sur le métabolisme de base. Aschheim et Gesenius ont récemment démontré que la folliculine élève le quotient respiratoire du tissu utérin et qu'après cinq à six heures, ce phénomène est déjà perceptible. Nous ferons remarquer que ce n'est que vingt à trente heures plus tard que cet organe est le siège de phénomènes de croissance histologiquement évidents. Wetzel, tout à fait indépendamment de ces recherches hormonales, arrive à cette notion que le dynamisme de la croissance est dépendant du métabolisme basal. On peut réunir ces différentes observations et, quoique les hormones sexuelles soient avant tout des hormones morphogènes liées à des phénomènes de croissance, nous sommes conduits à penser que le mécanisme de leur action pourra être pour une part ramené à l'analyse de processus d'ordre chimique.

Ce qui reste absolument impossible à concevoir, ce sont les états qui conditionnent la réceptivité d'un tissu à une action hormonale.

Dans l'organisme, il existe au moins trois hormones de croissance sécrétées respectivement par l'antéhypophyse, le corps thyroïde et l'ovaire. Toutes ont une action sur les métabolismes des tissus sur lesquels elles agissent. La folliculine élève le quotient respiratoire des tissus utérins (Aschheim et Gesenius), c'est l'hormone de croissance de l'utérus. Ni l' « hormone » antéhypophysaire, ni l' « hormone » thyroïdienne ne peuvent se substituer à cette action. Comment se fait-il que le tissu utérin a une réceptivité spéciale à la folliculine ? Il ne semble pas actuellement possible de le déterminer.

Par contre, nous avons précisé quelques conditions qui prouvent les variations de réceptivité de l'utérus à des actions hormonales.

Transposition de ces faits biologiques à la clinique humaine. — Toute étude biologique comporte deux applications : les unes d'ordre diagnostic, les autres d'ordre thérapeutique.

L'étude des éliminations urinaires des hormones sexuelles a reçu une consécration brillante en tant que méthode d'exploration de l'état de grossesse. L'analyse des éliminations hormonales apporte au gynécologue des tests permettant de reconnaître le mode de fonctionnement de l'ovaire. Nous avons précisé quelques critères qui permettent de présumer de la disparition de la fonction ovarienne.

Bien des notions classiques de physiopathologie seront à reviser. Dans ces cinquante dernières années, la physiopathologie gynécologique a été dominée par la notion de l'infection. L'étude des fonctions des hormones ovariennes et hypophysaires paraît particulièrement importante, mais d'autres hormones semblent être reliées à la fonction sexuelle. Par exemple, la parenté de la folliculine et de la cortine permet d'interpréter toute une série de troubles secondaires aux affections surrénales. Frank a publié récemment deux observations très intéressantes sur ces points, mais il en a méconnu l'interprétation biochimique.

L'hormonothérapie est actuellement entrée dans le domaine des réalisations pratiques. Kaufmann l'a démontré en provoquant artificiellement les règles chez des femmes ovariectomisées. Depuis un an, nous suivons une femme aménorrhéique après traitement radiothérapique et chez qui nous avons pu faire réapparaître régulièrement la menstruation. Guy Laroche a publié, au Congrès de gynécologie, une obser-

vation où il a pu constater l'augmentation de l'élimination de la folliculine dans l'urine après traitement par la mitosine gamétotrope d'origine urinaire.

Si l'on peut discuter beaucoup la qualité des effets obtenus après injection des hormones sexuelles chez la femme, il est indiscutable que ces hormones sont actives et nous nous étonnons des conclusions très restrictives récemment publiées par Frank. Des discussions multiples ont été soulevées quant aux doses d'hormone à utiliser. Dans ces discussions, la complexité relative du problème est due en partie au fait que les unités physiologiques ne sont pas comparables entre elles et qu'on a comparé ces diverses thérapeutiques à travers les doses données en unités physiologiques ou même avec des produits inactifs. Nous avons montré que si l'on rejette la notion prédominante de l'unité physiologique pour passer à celle du poids de produit injecté, on peut dégager une notion très simple : le milligramme représente l'ordre de grandeur de la dose usuelle de benzoate de folliculine, de lutéine ou de mitosine gamétotrope d'origine urinaire active chez la femme. On sait que le milligramme représente l'ordre de grandeur des doses utilisées pour l'adrénaline, pour la thyroxine. Cette notion fondamentale peut d'ailleurs être généralisée à d'autres hormones et à certaines vitamines.

Schéma expérimental sur les hormones sexuelles. — Ce schéma a pour nous deux buts :

1° Montrer de façon simple l'ensemble des actions relatives des hormones antéhypophysaires et ovariennes ;

2° Préciser l'interprétation étroite que l'on doit donner aux faits expérimentaux que l'on observe.

Chez le lapin adulte normal, l'ovaire est constitué par une masse de tissu interstitiel sur lequel saillent périodiquement de petites vésicules : les follicules en développement. Quand ceux-ci sont saillants, l'utérus est congestif, l'animal accepte le mâle. Le coït provoque apparemment la rupture des follicules. Aux dépens de la paroi du follicule, se développe une glande à sécrétion interne, de vie éphémère, qui est le corps jaune. Même si le mâle a ses canaux déférents liés, il y a ovulation et, dans ce cas, la fécondation ne se produit pas. On peut étudier de façon précise les modifications utérines liées aux actions du corps jaune formé.

L'étude histologique montre que dans la période de rut l'utérus est congestif. De volumineux « bourrelets » triangulaires saillent dans la cavité utérine (B_1).

Au début de la période d'activité du corps jaune, la muqueuse est le siège d'une prolifération intense, elle pénètre le chorion et le découpe en une véritable « dentelle ». C'est la réaction pseudo-gestative de Bouin et Ancel (D_1).

Si l'on pratique la castration, tous ces phénomènes disparaissent et l'utérus s'atrophie.

Si l'animal est castré immédiatement après coït, l'effet de « dentelle utérine » ne se produit pas.

Si après coït on détruit les corps jaunes au thermocautère, la réaction de «dentelle utérine» ne se produit pas : elle est donc bien dépendante de l'activité du corps jaune.

Si chez l'animal castré on fait réapparaître les phénomènes observés lors du fonctionnement de l'ovaire, par injection d'extrait d'ovaire, on pourra dire qu'on a isolé un extrait ovarien actif ou complexe hormonal contenant une ou des hormones ovariennes.

Si l'injection de ce complexe hormonal ne déclenche qu'une partie des phénomènes observés lors de l'activité de l'ovaire, on pourra admettre que ce complexe hormonal ne contient qu'une partie des hormones sécrétées par l'ovaire.

Si avec certains complexes hormonaux d'origine lutéinique on peut provoquer ces réactions, on en conclura que l'effet histologique observé est lié à une hormone sécrétée par le corps jaune et qu'elle est contenue dans le complexe hormonal qui a été injecté à l'animal. On aura ainsi reproduit le cycle utérin que la castration nous avait montré être dépendant des hormones sécrétées par l'ovaire. On aura isolé l'activité physiologique des hormones ovariennes, mais on n'aura pas isolé des corps chimiques représentant les hormones ovariennes. Les premiers travaux ont été faits par E. Allen et Doisy et par Corner et W. Allen. L'isolement chimique des hormones ovariennes est actuellement à l'étude, elle est menée par Doisy, Butenandt, Marrian, Girard.

La preuve d'existence de relations hypophyso-ovariennes permet d'étudier les conditions de sécrétion des hormones ovariennes. On surchargera l'organisme d'un animal impubère d'un extrait actif ou complexe hormonal antéhypophysaire et l'on provoquera précocement le développement folliculaire et la formation des corps jaunes et le développement utéro-vaginal, ce dernier phénomène étant secondaire à une augmentation de sécrétion des hormones ovariennes.

Six lapines impubères de 1 150 grammes sont mises en expérience.

Une est utilisée comme témoin (A).

Ses ovaires sont petits, il n'y a à leur surface aucune

saillie, aucun follicule. A la coupe, on trouve quelques follicules avec cavité folliculaire, mais pas de corps jaune.

Un fin canal descend de l'ovaire, c'est la trompe ; le pavillon sur le dessin n'a pas été figuré.

L'utérus est constitué par deux tubes d'environ 3 millimètres de diamètre. L'examen histologique de l'utérus montre dans celui-ci les « bourrelets » saillants d'une muqueuse encore peu développée (A_1).

Le vagin est constitué par un long canal aplati et mince.

Première expérience. — *Action d'une substance chimique d'origine urinaire et de formule $C^{18}H^{22}O^2$ ou folliculine.* — On injecte 500 γ de folliculine $C^{18}H^{22}O^2$ en dix jours à une lapine castrée et à une lapine non castrée.

B. *Chez l'animal non castré* les ovaires restent petits et ne présentent aucune activation du développement folliculaire.

L'utérus devient énorme.

Le vagin est très hypertrophié.

L'examen histologique montre la muqueuse congestionnée, la cavité utérine est occupée par des bourrelets triangulaires saillants limités par l'épithélium muqueux.

La musculature utérine est considérablement hypertrophiée.

C. *Chez l'animal castré* la réaction est identique et ici, même en l'absence de l'ovaire, l'utérus est énorme.

Le corps chimique injecté produit la puberté précoce sans provoquer le développement des follicules ovariens. Son action peut se substituer à celle de l'ovaire, mais cette substitution est incomplète puisque les transformations utérines liées à l'activité du corps jaune n'apparaissent pas.

Deuxième expérience. — *Action d'un complexe hormonal lutéinique ou lutéine.* — D. A une lapine non castrée on injecte d'abord 10 γ de folliculine en cinq jours. Après cinq jours de ce traitement, l'utérus a un aspect comparable à celui d'un utérus d'animal adulte et l'ovaire est resté infantile.

On injecte à partir du cinquième jour 4 unités lapin d'extrait lutéinique de truie. Au dixième jour on sacrifie l'animal.

A la fin de l'expérience, il n'y a pas de développement ovarien, l'utérus est très développé.

A la coupe, les bourrelets de la muqueuse utérine sont découpés en dentelle et comparables à ceux observés chez l'animal adulte porteur d'un corps jaune actif (D_1).

L'action du complexe hormonal injecté démontre l'existence d'une hormone lutéinique.

Troisième expérience. — *Action du complexe hormonal d'origine urinaire et à activité antéhypophysaire. Mitosine gamétotrope.* — Deux lapines reçoivent un extrait benzoïque d'urine de femme enceinte provoquant à la dose de 50 γ la lutéinisation de l'ovaire de souris. On injecte ici en dix jours 1 500 γ ($1^{mg},50$).

Une des lapines n'a pas été castrée, l'autre est castrée.

E. *Chez l'animal non castré*, l'ovaire est énorme, bourré de follicules et de corps jaunes, souvent généralement hémorragiques. La formation du corps jaune est constamment précédée par l'apparition de mitose au niveau de l'ovocyte.

L'utérus s'est développé.

Le vagin l'est également.

F. *Chez l'animal castré*, il n'y a aucun développement utérin, il y a au contraire une atrophie utérine très marquée.

Le complexe hormonal injecté agit donc sur l'ovaire. L'effet de développement utérin et vaginal est lié au développement de l'ovaire puisque, en l'absence de l'ovaire, le développement utérin ne se produit pas.

Si l'on avait injecté, non plus des produits d'origine urinaire, mais certains complexes hormonaux antéhypophysaires, on aurait obtenu des effets similaires sur l'ovaire.

On peut admettre qu'il y a dans l'urine de femme enceinte des substances chimiques analogues à celles qui sont élaborées par l'antéhypophyse.

La première expérience prouve que le corps chimique $C^{18}H^{22}O^2$ ou folliculine, extrait à partir de l'urine de femme enceinte, est doué de certaines propriétés physiologiques substitutives vis-à-vis de l'ovaire, puisque chez l'animal castré ce corps chimique amène l'utérus à l'état de l'utérus de lapine adulte en période de rut. Ce corps chimique ne provoque pas le développement folliculaire, comme le prouvent les réactions d'addition chez l'animal impubère normal.

Remarquons que le corps chimique $C^{18}H^{22}O^2$ que nous avons utilisé n'est pas d'origine ovarienne, mais urinaire. On sait que ses propriétés physiologiques sont semblables à celles de certains complexes hormonaux actuellement isolés à partir de l'ovaire. La folliculine, en tant que corps chimique, n'a pas encore été isolée à partir de l'ovaire.

Pour démontrer l'identité absolue du corps chimique $C^{18}H^{22}O^2$ que nous utilisons et d'une hormone ovarienne, il faudrait avoir obtenu à partir de l'ovaire un corps chimique identique, avoir déterminé son point de fusion, son pouvoir rotatoire, son activité biologique et démontré que ces corps sont identiques tant par leurs propriétés physiques, chimiques, que par leurs propriétés physiologiques. Ce travail reste à faire.

La deuxième expérience prouve que certains complexes hormonaux de corps jaunes de truie peuvent déterminer chez la lapine impubère l'apparition des phénomènes observés chez la lapine adulte lors de l'activité du corps jaune. En se basant sur les observations expérimentales liées à la fonction du corps jaune chez le lapin adulte, on peut conclure que ces expériences prouvent l'existence d'une hormone ovarienne spéciale au corps jaune.

L'expérience peut être considérée comme substitutive. Chez le lapin impubère, l'ovaire ne contient pas de corps jaune. Il est vraisemblable qu'il n'y a pas d'hormone lutéinique en circula-

tion et, au cours de l'expérience, l'ovaire n'a pas subi de modifications importantes.

A partir du complexe hormonal lutéinique, il fallait isoler le corps chimique correspondant à une hormone lutéinique déclenchant l'effet de « dentelle utérine ». Ce travail a été fait par Butenandt, par Fels, au cours de 1934.

En raison de la complexité des résultats obtenus, la troisième expérience est de beaucoup la plus difficile à interpréter.

Elle démontre que les effets de développement utérin sont secondaires au développement ovarien. Il faut noter que le développement utérin est incomplet.

Quelle est la signification précise des effets de développement ovarien ?

Aschheim et Zondek, sur la similitude des effets déclenchés par les complexes hormonaux d'origine urinaire et des complexes hormonaux antéhypophysaires, ont admis leur identité. Toute une série de critiques permettent d'affirmer que cette généralisation a été trop précoce. De plus, l'étude systématique de l'ovocyte lors de la transformation lutéinique de la granulosa a été très généralement négligée, ce qui a été pour nous l'origine de toute une série d'observations nouvelles.

L'analyse cytologique nous a permis de conclure que les conditions de formation du corps jaune sont constamment précédées par l'apparition de mitoses dans l'ovocyte. On doit interpréter la formation d'un corps jaune comme traduisant l'effet préalable de croissance complète d'un ovule.

Cette troisième expérience est une réaction d'addition. On ajoute à un animal non hypophysectomisé un complexe hormonal dont l'activité biologique est voisine de celle des extraits antéhypophysaires. La preuve d'activité de ce complexe hormonal se démontre par l'existence d'hormone antéhypophysaire. Les effets observés peuvent être la résultante : d'une excito-sécrétion de l'hypophyse du sujet en expérience, d'une association d'activité des hormones en circulation et de celles qui sont injectées ; enfin, le complexe hormonal injecté peut avoir agi isolément.

Pour analyser plus complètement cette expérience, il faut reprendre l'étude du cycle génital, les fonctions des hormones ovariennes, et l'on pourra seulement préciser les conditions des relations unissant l'antéhypophyse et l'ovaire.

MÉCANISME DE LA DÉCALCIFICATION OSSEUSE

PAR

Mario COPPO

Médecin assistant à la Clinique médicale de l'Université de Rome

Il serait très important, en présence des fréquentes décalcifications osseuses, d'être à même d'associer à la constatation de ce fait et à l'affirmation de son rapport pathogénétique avec des maladies générales ou locales, la notion précise de son mécanisme ; en d'autres termes, nous ne connaissons pas encore avec certitude le facteur direct de cette perte minérale par laquelle la maladie agit sur l'os.

Les recherches expérimentales que j'ai poursuivies pendant quelques années me permettent de préciser des faits concernant directement la pathologie générale.

Les facteurs de la déminéralisation de l'os peuvent être classés en deux groupes : facteurs généraux et facteurs locaux.

Il s'agit de facteurs d'ordre *général* dans les cas de décalcification par carence de vitamine D par exemple, dans l'hyperparathyroïdie, dans la grossesse, et encore dans la décalcification, si elle existe, de l'acidose.

Mais dans les décalcifications des lésions orthopédiques, de l'immobilisation, de la tuberculose ostéo-articulaire, des ostéopathies neuropathologiques, les facteurs du phénomène sont d'ordre *local*.

Dans l'un et dans l'autre cas, le mécanisme de la décalcification a été envisagé comme étant dû soit à un excès de Ca ultrafiltrable, ou de Mg, soit à la présence d'une action fermentative, soit à une hypothétique acidose ; on a même parlé de manque d'excitations fonctionnelles, de troubles dans le débit sanguin, de véritables altérations trophiques.

Mais, quelle que soit la cause générale de la décalcification osseuse, on peut penser qu'elle est due au même mécanisme élémentaire, et c'est précisément de la nature de ce mécanisme élémentaire que nous nous occupons ici.

Il s'agit donc de fixer une véritable loi générale de physio-pathologie osseuse. Il est facile de comprendre l'intérêt pratique des corollaires qui dériveraient d'une pareille loi, car hyperémie, acidose, action nerveuse, insuffisance d'excitations mécaniques, toutes exigent une thérapeutique particulière, et c'est seulement sur la base de l'exacte connaissance des lois de la physiopathologie

osseuse que l'on peut faire une discrimination critique des différents procédés de traitement.

Ce problème a été magnifiquement développé dans la monographie de Leriche et Policard qui ont, en plus de tous leurs grands mérites, celui d'avoir appelé l'attention des travailleurs sur la biologie du tissu osseux.

Les auteurs estiment que la cause essentielle de la déminéralisation de l'os dépend de la présence de phénomènes d'hyperémie ; cette supposition n'exclut pas, bien entendu, l'intervention d'autres facteurs connus et inconnus, tels que l'état biologique du tissu conjonctif dominé à son tour par les sécrétions internes, l'action morphogénétique des pressions, etc. ; mais l'importance du facteur circulatoire domine, suivant leur avis, tous les autres, tandis qu'ils excluent une action nerveuse tropho-régulatrice.

Il existe évidemment de sérieux troubles trophiques des os, et l'on sait parfaitement que lorsqu'on sectionne les nerfs d'un membre, l'os s'appauvrit en sels minéraux. Mais, dans ce cas, Leriche et Policard voient les résultats de modifications vasomotrices à la suite de lésions spontanées ou expérimentales des fibres vasomotrices; de là hyperémie et décalcification. Suivant l'opinion de ces auteurs, la loi fondamentale de pathologie qui est à la base de toute décalcification osseuse est la sensibilité du minéral osseux aux variations du débit circulatoire.

C'est précisément depuis les dernières conclusions de Leriche et Policard, que j'ai commencé mes recherches dans le seul but de recueillir quelques nouveaux résultats expérimentaux à ce sujet.

J'ai étudié par la méthode chimique le contenu en minéraux de l'os soumis à l'action des facteurs suivants : ischémie, stases, névrectomie, immobilisation, abcès évoluant à proximité de l'os.

La névrectomie, en l'espace de dix à quinze jours, a produit une perte de minéraux nette et constante, tandis que ni l'immobilisation pendant le même laps de temps, ni l'ischémie, ni la stase prolongées, ni la présence d'un gros abcès — auquel s'associaient évidemment des modifications de crase et de circulation locales — n'ont produit d'effet sur la minéralisation du tissu osseux. En un mot, dans mes expériences, le facteur circulatoire ne jouait aucun rôle, tandis que le facteur nerveux s'est révélé très efficace.

J'ai voulu présenter ici ces résultats basés sur une expérimentation concluante, tant par leur netteté que par l'importance de l'argument auquel ils se rapportent, et la conclusion générale résultant de ce que je viens d'exposer me semble devoir être la suivante : le système nerveux règle probablement par les fibres tropho-végétatives qui partent de la corne latérale la composition minérale des os, et c'est par cette voie que bien des causes générales et locales de la décalcification exercent leur action sur l'os.

De même qu'il règle l'équilibre glycogène-glucose, le trophisme du tissu adipeux et musculaire, etc., le système nerveux détermine sans doute aussi le rapport : minéral osseux-minéral circulant. Cela me paraît admissible, d'autant plus qu'aujourd'hui on envisage le squelette comme réservoir des sels minéraux. Je reconnais que nous ignorons ce qu'est l'action nerveuse tropho-régulatrice, mais une conception lui correspond pourtant, et c'est sur cette conception que j'insiste, d'autant plus que certains auteurs ont voulu, sinon la nier complètement, du moins ne pas la considérer à sa juste valeur. Néanmoins, la pathologie humaine nous offre souvent des exemples de maladies du système nerveux dans lesquelles il y a décalcification osseuse, sans qu'il y ait lésions des fibres somatomotrices, ni évidence de phénomènes vasomoteurs.

Il se peut que, même dans les décalcifications à étiologie endocrine, le système nerveux soit en jeu, de la même manière que cela se produit pour le métabolisme du glucose, par exemple, où l'action de l'hormone et celle du système nerveux se fondent. Il est possible encore que, dans des conditions déterminées, d'autres facteurs interviennent dans la décalcification osseuse, étant donné que souvent le schématisme expérimental arrive jusqu'à fausser l'interprétation de la réalité. C'est précisément, d'ailleurs, par le schématisme de l'expérimentation et par la netteté de mes résultats expérimentaux que j'affirme l'importance du facteur nerveux dans la déminéralisation osseuse. Loin de moi l'idée de vouloir diminuer en aucune manière la valeur de la monographie de Leriche et Policard (1), ouvrage essentiellement de synthèse, mais j'ai voulu simplement mettre au point des faits qui peuvent, je crois, améliorer la connaissance de la pathologie de l'os (2).

(1) LERICHE et POLICARD, Physiologie de l'os. Masson, 1926.
(2) M. COPPO, *Bull. Soc. ital. biol. sper.*, n° 9, p. 310, 1934.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Le sondage du rachis.

Sous ce titre, R. SILVESTRINI (*La Riforma medica*, 30 mars 1935) publie les résultats d'essais qu'il a pratiqués une fois chez le cadavre et une fois chez une malade atteinte de mélano-sarcomatose avancée qui devait mourir huit jours plus tard. Cette méthode consiste à introduire au lieu d'élection de la ponction lombaire une aiguille canule de 2 millimètres de diamètre par voie latérale jusqu'à ce qu'on pénètre dans le cul-de-sac dural. Puis une sonde à parois imperméables aux rayons X est introduite par cette canule dans le cul-de-sac dural et peut remonter le long de la moelle jusqu'au niveau des premières vertèbres cervicales. Dans le seul essai pratiqué sur le vivant, l'auteur n'a constaté aucune lésion médullaire ou méningée. Cette méthode serait, selon l'auteur, utile pour porter à diverses hauteurs de la moelle une substance anesthésique, pour évaluer la hauteur d'une compression médullaire, pour porter plus haut un sérum curateur, pour pratiquer des lavages en cas de méningite purulente. Néanmoins, il ne faut pas se dissimuler que, malgré son intérêt éventuel, il s'agit d'une méthode purement expérimentale assez dangereuse *a priori*, surtout s'il s'agit d'une moelle pathologique, et qui ne saurait entrer dans la pratique avant que de nouveaux essais aient prouvé son innocuité.

JEAN LEREBOULLET.

Cysticercose pulmonaire diagnostiquée par l'examen radiologique.

La cysticercose pulmonaire est tout à fait exceptionnelle, et il ne semble pas que jusqu'à présent l'étude radiologique de cette affection ait été faite sur des bases solides, les deux cas qui en ont été publiés jusqu'à présent n'ayant pas fait leur preuve. E. BERNASSI (*La Radiologia medica*, mai 1935) en rapporte une très intéressante observation dans laquelle les deux champs pulmonaires étaient couverts d'un semis presque uniforme de petits nodules opaques rappelant les aspects observés dans la tuberculose miliaire, mais sans aucune tendance à la confluence. Ces nodules avaient un contour irrégulièrement arrondi et ovale, un peu flou et finement frangé par endroits, et un diamètre de 1 à 4 millimètres ; certains d'entre eux, plus transparents au centre, avaient un aspect ombiliqué ; par endroits ils se touchaient et formaient de fines stries de condensation. On constatait en outre un léger épanchement pleural droit. Cliniquement, il s'agissait d'un homme qui avait antérieurement travaillé pendant un an dans une mine de charbon (on aurait par conséquent pu penser à la pneumokoniose) et qui se plaignait de douleurs thoraciques violentes avec sueurs nocturnes, mais sans toux ni expectoration. Le diagnostic fut fait par la constatation au niveau de l'aisselle de petites masses opaques de 6 à 7 millimètres de diamètre, allongées dans le sens des fibres musculaires ; on retrouva des ombres analogues dans divers autres muscles et dans le parenchyme hépatique. La biopsie d'un nodule musculaire confirma le diagnostic de cysticercose.

JEAN LEREBOULLET.

Hémopneumothorax spontané.

Nous avons déjà insisté à plusieurs reprises sur la fréquence beaucoup plus grande qu'on ne le croit habituellement du pneumothorax spontané non tuberculeux ; dans des cas beaucoup plus exceptionnels, il peut s'agir d'hémo-pneumothorax. J.-L. FREY (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 20 avril 1935) ne relève en effet, dans la littérature, que 13 cas de cette affection dont trois seulement étaient d'origine tuberculeuse. Parmi les dix cas restants, trois furent mortels et les sept autres guérirent. Il faudrait d'ailleurs ajouter à ces cas une observation publiée par BELLON (*Archives de médecine et de pharmacie militaires*, mars 1934), dans laquelle aucune origine tuberculeuse ne pouvait être retrouvée et qui évolua vers la guérison. Le cas de Frey, qui avait débuté assez brusquement, évolua aussi vers la guérison complète et sans séquelles. L'étiologie de ces hémopneumothorax est extrêmement obscure; s'appuyant sur les 3 cas mortels dans lesquels une autopsie put être pratiquée, Frey pense que l'étiologie la plus vraisemblable est la rupture d'une adhérence pleurale et d'une bulle d'emphysème. Il est à remarquer que tous ces cas sont survenus chez l'homme. Le procédé thérapeutique de choix est l'aspiration du sang.

JEAN LEREBOULLET.

Asthme mortel.

Les observations anatomo-cliniques d'asthme vrai sont tout à fait exceptionnelles. Jusqu'à ces dernières années, on ne connaissait en France que le cas classique de Fraenkel auquel sont venus s'ajouter les cas tout à fait superposables de Lemierre et Kindberg, P. Vallery-Radot, Riopelle, Antoniazzi, Corradini et Pegouaro. Il est curieux de constater combien la bibliographie américaine diffère sur ce point de la nôtre ; BUBERT et WARNER (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 27 avril 1935), en effet, ne retiennent comme cas authentiques qu'un cas de Huber et Koessler et trois cas d'Alexander et Kountz auxquels ils ajoutent un cas personnel. Il s'agit d'une femme de soixante-neuf ans, ancienne urticarienne chez qui étaient apparues depuis deux ans des crises asthmatiformes bientôt subintrantes, mais sans participation cardiaque ni rénale ; il n'existait cependant dans l'expectoration ni spirilles de Curschmann, ni cristaux de Charcot-Leyden, ni éosinophiles. L'autopsie montra des poumons emphysémateux et des bronches remplies d'un exsudat hyalin. Dans quelques bronchioles, cet exsudat était purulent et entouré d'un halo de condensation pulmonaire. On constatait une hyalinisation de la membrane basale de l'épithélium et un œdème de la sous-muqueuse qui était œdémateuse et infiltrée de lymphocytes et d'éosinophiles. Les glandes muqueuses étaient hypertrophiées. L'exsudat intrabronchique, caractéristique, était disposé en tourbillons et richement infiltré d'éosinophiles. Les auteurs insistent tout particulièrement sur les mensurations bronchiques qu'ils ont pratiquées et qui leur ont montré une hypertrophie des muscles bronchiques surtout apparent pour les bronches de 3 à 7 millimètres de diamètre.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

LA PHARMACOLOGIE EN 1935 (1)

VI. — HYPNOTIQUES

PAR

TIFFENEAU

I. — Mécanisme du sommeil et conditions favorisant l'action des hypnotiques.

H. Meyer et Pick (2), d'une part, et, Schultz, d'autre part (3), ont publié d'intéressants articles sur le mécanisme du sommeil, et Bremer (4, 5) diverses notes sur la physiologie du sommeil. Bremer a montré la possibilité de la création d'un état fonctionnel du télencéphale très semblable sinon identique à celui du sommeil naturel ou artificiel (barbituriques), par une trans-section du tronc cérébral chez le chat en arrière de la troisième paire, laissant en place le télencéphale normalement irrigué. Cet état, qui persiste indéfiniment, est caractérisé par un myosis extrême, ainsi que par une aréflexie corticale olfactive et optique qui coïncide avec une activité électrique spontanée intense, très différente de celle du cortex de l'animal soumis à un narcotique volatil ou de l'animal non narcotisé.

L'étude oscillographique du cortex du chat en état de sommeil barbiturique démontre que ce cortex est fonctionnellement désafférenté. Les faits observés par Bremer démontrent d'une part que le lieu d'action des barbituriques est bien infracortical, d'accord avec Pick, d'autre part que dans le sommeil barbiturique profond le cortex cérébral est fonctionnellement désafférenté et présente une activité spontanée intense.

D'autre part, l'étude oscillographique de l'activité électrique spontanée du cerveau « isolé « met en évidence sa dépendance étroite des facteurs : circulation, température, oxydation du cortex ; son insensibilité beaucoup plus grande aux narcotiques volatils (éther et chloroforme) qu'aux hypnotiques barbituriques. L'origine corticale de cette activité électrique est démontrée par le bouleversement qu'elle subit par l'application sur l'écorce d'une solution de strychnine de faible concentration.

On sait que les effets des hypnotiques (barbituriques) peuvent être renforcés ou prolongés par l'acidose. Avec NH^4Cl, qui est un facteur d'acidose mais aussi un diurétique pouvant faciliter l'élimination de certains barbituriques, la durée de l'action hypnotique n'est pas raccourcie, malgré cette meilleure élimination (6). Certaines substances aminées dérivées du dioxane ou de la série de la phénoxyéthylamine, dont on connaît les actions sympatholytiques ou adrénalinolytiques, possèdent la propriété de prolonger les effets d'hypnotiques tels que les barbituriques ou la paraldéhyde (7).

D'autres sympatholytiques tels que l'ergotamine et la yohimbine ou encore divers alcaloïdes (quinine, cinchonine, ésérine) qui n'ont pas d'action hypnotique peuvent renforcer les effets hypnotiques du chloral ainsi que de la morphine, si bien que des doses sans action peuvent devenir efficaces (8, 9).

L'influence d'un certain nombre d'hypnotiques barbituriques produit chez le chien une modification marquée de l'équilibre acido-basique dans le sens de l'acidose. Le *p*H baisse dans tous les cas, soit par l'accumulation de CO^2 dans le sang (amytal, nembutal, gardénal), soit par accumulation d'acide lactique (dial, uréthane) (10).

II. — Nouveaux hypnotiques ou travaux récents dans les diverses séries suivantes : alcools, aldéhydes et acétals, barbituriques.

§ 1. **Alcools aliphatiques.** — K. Meyer et Hemmi ont étudié sur le têtard le pouvoir narcotique d'une dizaine d'alcools normaux de C^2 à C^5 et de C^7 à C^{14}. Ils ont constaté que le pouvoir narcotique va en croissant jusqu'au terme en C^{12}, puis devient nul pour le terme en C^{14}. Ces résultats confirment ceux que nous avons obtenus nous-mêmes avec les glycols sur l'épinoche (11). Au cours de ce travail, les mêmes auteurs ont étudié les effets de l'association de deux alcools normaux, propylique et butylique, mais les résultats sont trop peu précis pour qu'on puisse en tirer une conclusion (12). Pour l'un de ces alcools, l'alcool butylique, on a constaté l'influence très nette de la température. Une solution N/50, qui est sans action narcotique à la température de 19°, devient efficace lorsqu'on la porte à 30°, et inversement, lorsque la température est ramenée à 19°, les effets de la même solution disparaissent (*loc. cit.*, p. 70).

Signalons également que l'étude systématique des mêmes alcools aliphatiques a été effectuée par Macht (13), mais uniquement au point de vue de leur action anesthésique locale sur la peau de grenouille et sur la cornée du lapin. Tous les alcools normaux de C^2 à C^{12} sont doués de propriétés anesthésiques locales qui vont en décroissant dans l'ordre suivant : $C^8 > C^7 > C^9 > C^{10} > C^{11} > C^{12} > C^6$; ces propriétés manquent aux alcools normaux de C^{13} à C^{18} ainsi qu'aux alcools inférieurs de C^3 à C^5, aussi bien pour les primaires que pour les secondaires ou les tertiaires (14).

(1) Voir la première partie de cette revue, p. 53.
(2) H. Meyer et Pick, *Exper. Pharmakol.*, p. 90-91.
(3) Schultz, *Deut. med. Woch.*, 1934, 1827.
(4) F. Bremer, *C. R. Soc. biol.*, 1935, *118*, 1235.
(5) F. Bremer, *Ibid.*, 1935, *118*, 1241.
(6) Koppányi, Murphi et Krop, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *52*, 223.
(7) Bovet et Simon, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *117*, 958.
(8) Yamauchi, *Folia Ph. Jap.*, 1933, *16*, 309 (Brev. III, 25).
(9) Dost, *Arch. exp. Pharm. Path.*, 1934 *176*, 478.
(10) Rakieten, Nahum, Du Bois, Gildea et Himwich, *J. Pharm.*, 1934, *50*, 328.
(11) K. Meyer et Hemmi, *Bioch. Zeitsch.*, 1935, *277*, 61.
(12) *C. R. Ac. Sc.*, 1923, *176*, 1343 ; 1924, *178*, 237.
(13) Macht et Davis, *Proc. Soc. exp. biol. and med.*, 1933, *30*, 1294.
(14) Nous signalerons également les propriétés hypotensives

D. Gibbs (1) a étudié l'action inhibitrice de treize alcools aliphatiques normaux C_1 à C_{16}, sauf C_{13} à C_{15} sur la croissance des racines provenant de diverses semences. Ses résultats ne coïncident pas complètement avec ceux de Macht et Meyer (2) pour *Lupinus albus*. L'action inhibitrice va en croissant avec le nombre d'atomes de carbone jusqu'à l'alcool en C_{11}, et la tension superficielle des solutions va en décroissant dans le même ordre en atteignant un minimum de 0,53 dans la solution saturée d'alcool undécylique.

L'absence de toxicité pour les alcools supérieurs tient probablement à leur faible solubilité dans l'eau. L'auteur a étudié également la respiration de la levure dans les solutions des mêmes alcools. Tous sont inhibiteurs, sauf les alcools en C_{12} et en C_{16}. Quant aux premiers termes de la série, leur action dépressive est précédée d'une légère stimulation.

Clowes et Keltch (3) ont étudié l'action de quelques alcools en C^3 et en C^5 sur les larves d'*Arenicola* et constaté l'influence exercée sur cette action par les variations du *p*H.

Alcool éthylique. — Signalons tout d'abord un petit opuscule de W. Burridge (Williams et Norgate, Londres, 1934) intitulé *Alcohol and Anaesthesia* et qui renferme les quelques chapitres suivants : action cardiaque, action sur l'intellect, alcoolisme chronique, faits médicaux, anesthésie.

La méthode de microdosage de l'alcool proposée par Nicloux et récemment modifiée (4) a permis de faire de grands progrès dans l'étude de la fixation de l'alcool dans les tissus et de sa destinée dans l'organisme.

Gosselin (5), sous la direction de Nicloux, a dosé l'alcool dans le corps des goujons. Il a trouvé que lorsque la teneur de l'organisme du poisson atteint 4 p. 1 000, les signes graves d'intoxication apparaissent ; la mort survient lorsque la concentration de 8 à 9 p. 1 000 est atteinte. L'élimination de l'alcool par le poisson dans l'eau courante est rapide. Elle est complète en quatre heures. Dans de nouvelles recherches avec Gosselin, Nicloux (6), a émis l'hypothèse que l'eau contenue dans les tissus règle la fixation de l'alcool par les tissus, de la même façon que les lipides contenus dans le tissu nerveux règlent la fixation du chloroforme.

Gurfinkiel (7) a confirmé la présence normale de très petites traces d'alcool dans l'organisme normal d'animaux (déjà signalé par Getler en 1932 : voy. *Paris médical*, 1933, p. 162) n'ayant point absorbé ce liquide. Il a constaté d'autre part, aussi bien chez l'homme que chez l'animal (lapin, chien), que l'alcool disparaît très rapidement de la circulation, non seulement comme le font beaucoup d'autres substances en se fixant sur les tissus, mais probablement aussi par sa combustion rapide.

Nicloux (8) a précisément étudié chez la souris le taux de combustion de l'alcool par unité de poids dans l'unité de temps ; ce coefficient d'éthyloxydation est constant et égal chez la souris blanche à $0^{mg},65$ par gramme et par heure.

Mlle Jeanne Lévy a pu créer chez le rat un état d'accoutumance à l'alcool caractérisé à la fois par la résistance à une dose minimum mortelle et par l'inefficacité de la dose normalement anesthésique. En effet, les animaux accoutumés ne sont anesthésiés que par une dose intraveineuse qui est de 25 p. 100 supérieure à la dose liminaire anesthésique chez es animaux normaux, et la dose minimum mortelle pour le rat accoutumé est de 10 p. 100 supérieure à celle des animaux normaux. Quant à la vitesse de pénétration et de combustion de l'alcool, elle reste la même chez les animaux normaux et accoutumés (9).

D'autre part, en injectant par la voie intraveineuse, aux rats normaux et accoutumés à l'alcool, des doses d'alcool variant de 2 à 4 milligrammes par gramme, cet auteur a pu constater que, lorsque le même état anesthésique est atteint, l'encéphale des animaux accoutumés renferme une quantité plus élevée d'alcool que l'encéphale des rats normaux. D'où l'auteur conclut à l'existence d'une hyposensibilité cellulaire à l'alcool chez les rats accoutumés à cette substance.

Balodia (10) a signalé le ralentissement de l'effet mydriatique de l'adrénaline au cours de l'accoutumance à l'alcool.

L'antagonisme de l'alcool éthylique et de la strychnine a été étudié par divers auteurs, non seulement sur l'animal (11), mais aussi chez l'homme. Gold et Travell (12) ont montré que le chat suffisamment alcoolisé peut supporter jusqu'à 5 et même 9 doses minima mortelles de strychnine, mais seulement en ce qui concerne l'action convulsivante toxique sur les muscles respiratoires.

Flandin et Bernard (13) ont constaté que les sujets alcooliques peuvent supporter facilement des doses allant jusqu'à 8 centigrammes, c'est-à-dire plus de 4 fois supérieures aux doses maxima supportées par les normaux.

d'un de ces alcools primaires, l'alcool octylique. — Clerc, Stern et Paris, *C. R. Soc. biol.*, 1932, *111*, 774; 1934, *116*, 600 ; *Presse méd.*, 1933, n° 94, p. 1901 ; *Arch. maladies cœur*, 1933, *26*, 717.

(1) Gibbs, *Am. J. Botany*, 1934, *21*, 645.

(2) Macht et Meyer, *Id.*, 1933, *26*, 145.

(3) Clowes et Keltch, *Proc. Soc. exp. biol. med.*, 1931, *29*, 312.

(4) Nicloux, Mlle Le Breton et Mme Doutcheff, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1934, *16*, 1314.

(5) Gosselin, *Ibid.*, 1932, *14*, 1111.

(6) Nicloux, *Bull. Soc. biol.*, 1934, *16*, 328 et 330. — Nicloux et Gosselin, *Ibid.*, 1933, *15*, 1020 ; *Ibid.*, 1934, *16*, 338.

(7) Gurfinkiel, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *115*, 1501.

(8) Nicloux, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1932, *14*, 704. Shapheau a également étudié les conditions qui font varier la vitesse de combustion de l'alcool éthylique chez le lapin (*C. R. Soc. biol.*, 1934, *116*, 887 et 889).

(9) Jeanne Lévy, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1935, *17*, 13, 27 et 47.

(10) Balodia, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, *176*, 1.

(11) Takahashi, *Fol. Ph. Jap.*, 1933, *16*, 1.

(12) Gold et Travell, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *52*, 30.

(13) Flandin et Bernard, *Soc. méd. hôp. Paris*, 1er décembre 1933.

§ 2. **Aldéhydes et leurs acétals. — Acétones.** — Alors que quelques cétones ont été signalées comme douées de propriétés hypnotiques surtout parmi les cétones aromatiques, les aldéhydes notamment en série aliphatique sont dénuées de ces propriétés et sont surtout irritants. Mais leurs dérivés tels que les hydrates d'aldéhydes chlorés (chloral) et surtout leurs polymères solubles dans l'eau (paraldéhyde et non métaldéhyde) ou encore leurs acétals possèdent des propriétés hypnotiques plus ou moins marquées.

1° **Chloral.** — L'étude du chloral chez divers animaux, chien, mouton, oie et rat, a été entreprise par Kucera (1). Chez le mouton, 20 à 25 centigrammes par kilogramme (voie intrapéritonéale) produisent une anesthésie profonde pouvant durer trente à soixante minutes. Les animaux présentant de l'hypothyroïdisme sont plus sensibles, et d'autre part les accidents dus à des doses trop élevées peuvent être combattus par des injections de thyroxine ainsi que par la caféine.

2° **Paraldéhyde.** — Les propriétés hypnotiques de la paraldéhyde permettent de réaliser avec cette substance (2) associée au glucose par voie intraveineuse une excellente anesthésie de base qu'on complète par un anesthésique volatil tel que l'éther. On peut injecter environ 0^{cc},15 à 0^{cc},20 de paraldéhyde par kilogramme en huit à dix minutes.

Avec la paraldéhyde, on constate, comme avec les autres anesthésiques généraux (chloroforme, éther, alcool, etc.), une égalisation de chronaxie des muscles antagonistes qui chez le rat normal est de 1 à 2,8 aux doses hypnotiques (1 centimètre cube à 1^{cc},4 par kilogramme), le sommeil dure plus de deux heures et l'égalisation se produit le plus souvent au niveau de la chronaxie initiale la plus élevée.

L'étude des homologues de la paraldéhyde comportant le remplacement de CH^3 par H (α-trioxyméthylène) ou par C^2H^5, nC^3H^7 ou iC^3H^7 (parapropanal, parabutanal, para-isobutanal) a montré que seule la paraldéhyde est douée de propriétés hypnotiques chez le lapin après administration par voie stomacale (3). Ces composés sont en général trop peu solubles dans l'eau.

3° **Acétals.** — Knœfel (4) a étudié deux sortes d'acétals, les uns dans lesquels les deux H de l'hydrate $R.CH(OH)^2$ sont remplacés par des radicaux simples $RCH(OR)^2$, les autres dans lesquels les deux H sont remplacés par deux atomes de carbone liés CH^2-CH^2 ou ses homologues ou R-CH<(O-CH², O-CH²) (acétals cyclisés). Tandis que les premiers étudiés sur le rat (voie intrapéritonéale) et sur le lapin (voie stomacale) n'ont pas de pouvoir hypnotique comparable à la paraldéhyde (5), les seconds se montrent plus actifs à poids moléculaire égal. C'est ainsi que le butylène formal (CH^3-CH^2-CH-CH-O, O——CH^2) est plus actif que son isomère le diéthylformal $CH^2(OC^2H^5)$ et de même pour le butylène acétal (dont l'action équivaut à celle de la paraldéhyde) vis-à-vis du diéthylacétal (6). D'une façon générale, l'activité hypnotique croît avec le poids moléculaire.

4° **Cétones.** — Quelques nouvelles cétones aromatiques ont été étudiées au point de vue de leurs propriétés hypnotiques en introduisant des noyaux autres que celui du benzène, à savoir furane, thiophène (qui sont défavorables), et pyrrol (la pyrylméthylcétone est hypnotique) (7). La pyrylméthylcétone dont les propriétés sédatives, antipyrétiques et même anesthésiques locales ont été signalées par Rabbeno (8), a été isolée de la valériane par Cionga (9).

§ 3. **Amides et amino-esters (uréthanes).** — 1° **Amides.** — Parmi les acétamides trisubstitués, la diéthylallylacétamide et la triallylacétamide se montrent chez le lapin 3 fois et 6 fois plus actives que le véronal, les doses liminaires étant respectivement 60 milligrammes et 30 milligrammes pour les deux amides et 180 milligrammes pour le véronal (10). Les dérivés bromo-isovalérylés de la salicylamide et de ses homologues sont doués chez le poisson de propriétés narcotiques, qui vont de pair avec leur coefficient de partage huile : eau (11).

2° **Uréthanes.** — Chez le lapin anesthésié avec l'éthyluréthane, comme avec le chloroforme ou le chloralose, le centre respiratoire se trouve protégé vis-à-vis de l'action toxique qu'exerce un cristal de NaCl mais non vis-à-vis de celle produite par $BaCl^2$ (12).

M. Fourneau (13) a découvert une nouvelle classe d'amides hypnotiques obtenus à partir des acides glycidiques et de formule générale

(R'R")C—CH—CO—NHR.
   \\ /
    O

Ces amides, notamment ceux dans lesquels R' = R" = C^2H^5, alors que R = H ou CH^3, sont doués de propriétés narcotiques qui s'observent chez la souris et chez le lapin ainsi que sur le poisson mais qui, chez ces deux derniers animaux, se caractérisent par la rapi-

(1) Kucera, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *114*, 822.
(2) Nitzescu et Iacobovici, *Presse méd.*, 1934, p. 331. Chez le chien, 0^{cc},8 à 1 centimètre cube de paraldéhyde par kilogramme, toujours en solution glucosée.
(3) Nitzescu et Rudeanu, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *113*, 1181.
(4) Knœfel, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *48*, 488.
(5) Knœfel, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *50*, 88.
(6) Knœfel, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, *53*, 440.
(7) Gilman, Rowe et Dickey, *Rev. Trav. chim. Pays-Bas*, 1933, *52*, 395.
(8) Rabbeno, *Arch. int. Pharm. Ther.*, 1930, *30*, 172, 387 ; *39*, 19.
(9) Cionga, *C. R. Ac. sc.*, 1935, *200*, 780.
(10) Ziegler, *Brevet français* 739, 661.
(11) Rend, *Acc. Sci. Fisich. Mat.*, Naples 1932 (4), *2*, 73.
(12) Le Grand et Herbaux, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *114*, 271.
(13) Fourneau, Billeter et Bovet, *Journ. Pharm. Chim.*, 1934, 1949.

dité de leur production et par la brièveté de leur durée.

§ 4. **Dérivés barbituriques disubstitués.** — On a publié quelques études d'ensemble des principaux barbituriques (1) ou quelques recherches comparatives concernant les barbituriques et les urées substituées, celles-ci pouvant être parfois avantageuses (2). Fitch et Tatum (3) proposent de prendre en considération, pour l'emploi d'un hypnotique et même comme base de comparaison, la durée d'action, mais en tenant compte de la voie d'introduction. Par la voie intraveineuse, les différences de rapidité d'action des barbiturates sodiques tiennent certainement aux différences de solubilité des barbituriques dès qu'ils sont dissociés par CO^2 dans le sang (4). Étant donnée l'importance de la tension superficielle des solutions aqueuses des barbituriques pour expliquer leurs effets, Graham (5) a fait des déterminations sur plusieurs barbituriques et leurs sels sodiques. Ces derniers ont en général une tension superficielle plus élevée que les acides correspondants.

1° **Dérivés saturés (véronal et homologues).** — Dans ce groupe on a surtout étudié le dérivé butyléthylé (sonéryl) et les isoamyléthylés (amytal, nembutal, etc.) ; quelques-uns de ces derniers, qui présentent un carbone asymétrique, ont pu être dédoublés en leurs inverses optiques dont on a comparé les propriétés analgésiques ainsi que la toxicité.

Sonéryl (Butyléthylbarbiturique, Néonal). — M. Besnault a étudié chez le chat et chez le chien les propriétés anesthésiques générales du sonéryl par les diverses voies d'introduction. Il confirme chez ces deux animaux les constatations faites par Carnot et Tiffeneau sur le chien notamment, sur la lenteur et l'insuffisance de la narcose obtenue par la voie sous-cutanée, avec des doses doubles de celles qui par la voie intraveineuse procurent un sommeil profond et anesthésique en cinq à dix minutes. Il préconise au point de vue de la pratique vétérinaire la voie intrapéritonéale, qui agit un peu moins rapidement (dix à quinze minutes) et exige des doses un peu plus élevées (chien, $4^{cg},5$; chat, 4 centigrammes). On peut également avec des doses un peu moindres, soit par voie intraveineuse comme en chirurgie humaine (6), soit par voie intrapéritonéale, réaliser l'anesthésie de base qu'on complète avec l'éther ou le chloroforme. L'auteur n'a relevé aucune contre-indication, mais signale une légère chute de pression avec faible accélération du pouls, une diminution de l'amplitude respiratoire et, comme avec tous les hypno-anesthésiques, baisse progressive de la température.

Le sonéryl a été préconisé associé soit au chloralose (7) sous le nom de sécurodorme (Simten, Berlin), soit au pyramidon (sonalgine de May Baker) (8), soit au pyramidon et à la phénacétine (véralgine) (9).

M. Obré (10) a entrepris des recherches en vue de préciser le mécanisme de l'action qu'exercent sur l'excitabilité divers barbituriques, véronal, éthylpropylbarbiturique, éthylisobutylbarbiturique et surtout éthylbarbiturique (sonéryl). Il a envisagé d'abord l'action sur l'excitabilité périphérique, puis l'influence exercée sur les centres nerveux non seulement chez la grenouille, mais aussi chez les crustacés (crabe), les céphalopodes (seiche) et les sélaciens (roussette, raie). Sur l'excitabilité périphérique (gastrocnémien et nerf sciatique chez la grenouille) il a constaté avec une solution à 0,35 p. 100 une diminution de la chronaxie nerveuse atteignant sa valeur la plus faible (50 p. 100) après quarante minutes de contact ; 2° une augmentation progressive de la rhéobase ; 3° la disparition de l'excitabilité indirecte suivie d'une rapide et importante (4 à 5 fois) augmentation de la chronaxie nerveuse, alors que le muscle reste encore excitable et que sa chronaxie n'a pas varié. L'inexcitabilité indirecte n'est pas due à une curarisation par disjonction chronaxique, mais à une suppression de l'excitabilité nerveuse. Le sonéryl (0,35 p. 100) appliqué sur les lobes optiques du cerveau mis à nu (grenouille, roussette, raie) produit 1° une courte phase d'excitation avec mouvements spontanés pendant laquelle on note un abaissement rapide de la chronaxie nerveuse atteignant près de la moitié de sa valeur initiale ; 2° une phase d'endormissement et de sommeil anesthésique avec augmentation progressive de la chronaxie atteignant plus du double de sa valeur initiale. Au moment de la disparition des réflexes, l'excitabilité nerveuse est supprimée.

Des résultats comparables ont été obtenus avec les centres nerveux de la seiche et du crabe et l'on observe en outre des phénomènes de subordination nerveuse. Chez la seiche, la suppression de l'activité de la masse nerveuse pré-œsophagienne entraîne une nette augmentation de la chronaxie du ganglion étoilé et des filets nerveux post-ganglionnaires innervant le manteau. Chez le crabe, il y a suppression de la double subordination qu'exercent sur l'excitabilité périphérique neuromotrice la masse ganglionnaire ventrale et les ganglions cérébroïdes, cette dernière étant la plus importante, car l'application directe du sonéryl augmente la chronaxie du nerf moteur de 1 à 2,2 et 2,5 (c'est la chronaxie de constitution).

Avec les autres barbiturates on obtient des résultats voisins et on vérifie que l'introduction des radicaux propyle et butyle dans la série des éthylma-

(1) HENRICKSEN, *Pharmac. Journ.*, 1934, *132*, 200.
(2) J. de BEER et HJORT, *Journ. Pharm. Exp. Ther.*, 1934, *52*, 211.
(3) FITCH et TATUM, *Id.*, 1932, *44*, 325.
(4) KLIMESCH, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1933, *172*, 10.
(5) GRAHAM, *Am. Journ. Pharm.*, 1934, *160*, 295.
(6) BESNAULT, *Thèse vétérinaire*, Paris, Vigot, 1935.
(7) DESPLAS et CHEVILLON, *Bull. Soc. nat. chir.*, Paris, 1934, *60*, 519.
(8) FUHRY, *D. med. Woch.*, 1934, *60*, 754.
(9) *Quarterly Journ. Pharmacology*, 1934, *7*, 767. — CHARPENTIER, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1934, *41*, 328.
(10) OBRÉ, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *112*, p. 151, 642 ; 1933, *114*, 453 et 667.

lonylurées renforce leur pouvoir hypnotique. En faisant agir, à des concentrations égales, tant sur les centres que sur l'excitabilité périphérique et en appelant 10 le pouvoir hypnotique du véronal (diéthyl), on trouve 20 pour l'éthylpropyl- et pour l'éthyl-butylbarbiturique (sonéryl).

Nembutal. Syn. Pentobarbital. — Isopentyléthyl-barbiturique (Isopentyl = méthyl-n-propylcarbinyle). Ce dérivé étudié à nouveau par Hemingway (1) a été comparé par divers auteurs à deux de ses isomères, d'une part à l'amytal (2), d'autre part à un nouveau dérivé dans lequel l'isopentyle est un diéthylcarbinyle et qui se montre un tiers plus actif alors que leur toxicité est sensiblement égale (3) (respectivement 110 milligrammes et 100 milligrammes pour la souris). Quant à l'amytal, il est moins actif que le nembutal. On obtient parfois (4) le nembutal à côté de son isomère lorsque dans la réaction initiale on fait agir le bromure C^2H^5-CHBr-C^2H^5 sur l'éther malonique sodé.

Le radical isopentyle du nembutal possède un carbone asymétrique. Kleiderer et Shonle (5) ont préparé les deux inverses optiques (ainsi que ceux de quelques homologues) ; ils ont constaté que le pouvoir hypnotique du nembutal lévogyre est plus grand que celui de son isomère dextrogyre, mais la marge de sécurité est moindre. On a signalé que le pouvoir hypnotique du nembutal est renforcé dans ses sels notamment dans ceux où H est remplacé par Na, Ca, NH^3 ou par des amines (6).

L'emploi clinique du pentobarbital sodique par la voie buccale comme agent pré-anesthésique a été recommandé par Barlow (7).

2° **Barbituriques non saturés.** — Les trois types de radicaux non saturés auxquels on a coutume de recourir sont l'allyle et ses homologues, le bromopropényle et le cyclohexényle auquel on a parfois substitué le cyclopentényle. Un quatrième radical a été étudié, le propargyle.

a. DÉRIVÉS ALLYLÉS ET HOMOLOGUES. — Dans les deux éthyl secondaire pentyl barbituriques, Shonle a remplacé l'éthyle par un allyle et constaté le renforcement du pouvoir hypnotique sans changement appréciable de la toxicité (8). Avec Waldo, Shonle a, d'autre part, étudié l'influence de radicaux non saturés homologues, mais qui sont secondaires et non plus primaires comme l'allyle (9).

$$\begin{matrix} CH^3 - CH = CH \\ R \end{matrix} \Big> CH - \overset{\displaystyle C^2H^5}{\underset{|}{C}} (C^3H^2O^3N^2)$$

(non saturés)

$$\begin{matrix} CH^3 - CH^2 - CH^2 \\ R \end{matrix} \Big> CH - \overset{\displaystyle C^2H^5}{\underset{|}{C}} (C^3H^2O^3N^2)$$

(saturés)

Les dérivés non saturés ainsi étudiés ($R = CH^3$ et C^2H^5) ont un pouvoir hypnotique moindre que les dérivés saturés correspondants ; ils sont de plus convulsivants même à faible dose. Le groupe allylé a pu être fixé une ou deux fois sur l'atome d'azote, notamment dans le gardénal (10). D'autre part on a cherché à remplacer dans le véronal l'un des éthyles par des radicaux contenant plus de 6 atomes de carbone non seulement aliphatiques (voir nos revues antérieures) mais arylaliphatique, benzyle, phényléthyle primaire ou secondaire, naphtyléthyle primaire ou secondaire (11).

b. DÉRIVÉS PROPARGYLÉS. — Quelques-uns de ces dérivés ont été signalés dans notre revue de 1933 (p. 65) sans que leur pouvoir hypnotique ait été précisé. Deux nouveaux dérivés propargylés ont été décrits et étudiés, le secondaire butylpropargyl et l'isoamylpropargyl barbiturique.

$$\begin{matrix} CH \equiv C - CH^2 \\ CH^3 - CH^2\ (CH^3)\ CH \end{matrix} \Big> C\ (C^3H^2O^3N^2).$$

(secondaire butylpropargylbarbiturique)

$$\begin{matrix} CH \equiv C - CH^2 \\ (CH^3)^2CH - CH^2 - CH^2 \end{matrix} \Big> C\ (C^3H^2O^3N^2).$$

(isoamylpropargylbarbiturique)

Le pouvoir hypnotique de ces deux dérivés n'est pas supérieur à celui des dérivés allylés ou propylés correspondants (Shonle et Waldo, *loc. cit.*).

c. DÉRIVÉS BROMOPROPÉNYLÉS. — A côté du noctal (isopropylbromopropénylbarbiturique) et du pernoctone (sec. butylbromopropényl) déjà signalés dans notre revue de 1929 (p. 575) on a proposé le dérivé méthylé à l'azote du noctal dont le sel de sodium (solution à 10 p. 100) a été introduit en thérapeutique sous le nom de Rectidon (Riedel).

Pour l'anesthésie générale, le rectidon (3 à 4 cg. par kilogramme, soit environ 2 g. à 2gr,50 pour un adulte de 60 kilogrammes), est proposé par

(1) HEMINGWAY, VAN DE ERVE et J.-D. BOOTH, *J. Labor. clin. med.*, 1934, *19*, 738.

(2) BARLOW et GLEDHILL, *Journ. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *49*, 36. L'amytal et le pentobarbital ont été également comparés avec l'avertine, l'hydrate d'amylène et aussi avec la morphine.

(3) SHONLE, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1934, *56*, 2490.

(4) TABERN et VOLWILER, *Journ. Am. chem. Soc.*, 1934 *56*, 1139.

(5) KLEIDERER et SHONLE, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1934, *56*, 1772. Les rapports ne sont pas les mêmes pour les inverses optiques des divers homologues étudiés. Ainsi pour le N-méthylsonéryl, le d- et le l- sont également toxiques, mais le d + *l* est plus toxique. Quant au N-méthylamytal, ni le d- ni le l- ne sont anesthésiques.

(6) *Brevet américain* 1.977. 561. *Chem. Abs.*, 1935, *29*, 295.

(7) BARLOW, FIFE et HODGINS, *Arch. of Surgery*, 1934, *29*, 527. L'hexyléthylbarbiturate de Na (Hébaral sodique a été également proposé pour l'anasthésie de base (*Quaterly Journ. Pharmacy Pharmacol.*, 1933, p. 748).

(8) SHONLE, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, *56*, 2490.

(9) SHONLE et WALDO, *Id.*, 1933, *55*, 4649.

(10) *Brevet anglais* 391.741.

(11) *Brevet allemand*, RIEDEL, 575.470.

Schœnes (1) comme analgésique dans l'accouchement. A la dose de 40 centigrammes et par voie rectale il produit le sommeil en quinze à vingt minutes.

d. DÉRIVÉS CYCLÉNIQUES (CYCLOHEXÉNYLÉS ET CYCLOPENTÉNYLÉS). — Parmi les dérivés cyclohexényles, seul l'évipan, acide 5-méthyl-1,2-cyclohexényl-5-N-méthylbarbiturique (2), a donné lieu à de nombreuses recherches cliniques et expérimentales dont quelques-unes ont été rapportées dans le chapitre de notre Revue concernant les anesthésiques généraux (3). On a préparé son isomère cyclopenténylé, l'acide éthyl-5-Δ1,2 cyclopenténylé-5-N-méthylbarbiturique, mais les propriétés pharmacologiques de ce dérivé n'ont pas été publiées (4).

Le penténal ou acide éthyl-5-Δ1,2 cyclopenténylbarbiturique déjà signalé par nous (5) a été étudié par Rath et Shunck (6) qui, confirmant Charaux, l'ont trouvé deux fois plus actif que le véronal. En remplaçant dans ce composé l'éthyle par un allyle, on obtient l'allyl-5-cyclopenténylé-5-barbiturique qui est doué de propriétés hypnotiques et anesthésiques (7).

3° **Dérivés cycliques.** — La méthylation à l'azote du gardénal fournit un dérivé barbiturique, le prominal, qui est plus connu en France sous le nom d'*isonal*. On peut, dans le gardénal, remplacer le radical éthyle par un phényle (8), ou encore le radical phényle par d'autres radicaux aromatiques tels que l'α-naphtyle (9), mais l'action hypnotique est plus faible.

L'asociation du gardénal avec diverses amines simples ou complexes a été généralisée soit pour en faciliter la solubilisation dans l'eau et même en renforcer l'activité (éthylènediamine, éthanolamine, triéthanolamine 3,4), soit pour combiner ses effets à ceux de poisons du système neuro-végétatif comme la spartéine (10) ou la yohimbine (11) ou même d'un dépresseur cardiaque comme la quinine (12).

4° **Barbituriques complexes.** — Des dérivés barbituriques plus complexes ont été réalisés soit en réunissant deux molécules de véronal par un de leurs atomes d'azote (13) au moyen d'un pont CH^2-CH^2 (son action est plus faible que celle du véronal), soit en substituant un éthyle du véronal, du sonéryl ou de l'amytal par un radical à fonction alcool (14) CH^2OH, CH^2-CH^2OH ou $C(OH)(CH^3)^2$. Le pouvoir hypnotique de ces barbituriques complexes est généralement faible ou nul.

§ 5. **Hydantoïnes disubstituées et optiquement actives.** — La phényléthyl-5-5-hydantoïne a été introduite en thérapeutique en 1916 sous le nom de nirvanol, mais son emploi, sinon comme hypnotique, du moins comme sédatif nerveux, a donné lieu à des troubles analogues à ceux de la maladie sérique (érythème et hyperthermie), probablement par suite de la formation d'un complexe protidique constituant un protide étranger à l'organisme. Sobodka (15), remarquant que le nirvanol contient un carbone asymétrique, a réussi à obtenir les deux inverses optiques et a constaté sur l'animal (?) que l'isomère gauche est 25 à 50 fois plus actif mais aussi plus toxique que l'isomère droit, notamment par la voie buccale. La forme droite est trois fois moins toxique que la forme gauche au point de vue des accidents du type sérique.

On a également préparé des dialcoylhy-dantoïnes, notamment l'allylisopropylhydantoïne et la bromallyl-iso-propyl-hydantoïne. Le premier de ces composés a été également dédoublé. D'autre part Slotta (16) a remplacé dans le nirvanol l'éthyle par un méthyle et le phényle par un phénéthyle $C^6H^5CH^2$, et il a obtenu un isomère du nirvanol qui, étudié sur la souris par Hesse (de Breslau), s'est montré faiblement hypnotique et seulement à des doses qui sont déjà toxiques.

III. — Résorption et élimination. Destinée dans l'organisme. Toxicité.

L'étude de la résorption des hypnotiques ainsi que de leur destinée dans l'organisme et de leur toxicité a été effectuée surtout avec les barbituriques et aussi avec l'alcool éthylique. Pour ce dernier, le problème ayant été traité plus haut, nous n'examinerons ici que ce qui concerne les barbituriques.

§ 1. **Répartition.** — Koppanyi, Murphy et Krop (17) ont montré que le véronal se fixe trois fois plus dans le plasma que dans les globules. La répartition dans les organes se fait surtout dans le foie, les muscles du squelette et dans le rein. Le cerveau ne semble pas emmagasiner cet hypnotique. On en trouve en outre de petites quantités dans la salive, le liquide céphalo-rachidien, le liquide amniotique, ainsi que dans l'embryon.

La concentration du véronal dans le sang diminue

(1) SCHŒNES, *D. med. Woch.*, 1934, *60*, 1054.

(2) L'alcoylation simple ou double à l'azote de plusieurs dérivés barbituriques donne des composés généralement plus actifs (méthyle, *Brevet allemand* 606.499 du 4 décembre 1934 ; allyle ou propyle, *Brevet anglais* 391.741).

(3) Voy. cette revue, p. 59.

(4) *Brevet français* 753.178.

(5) *Paris médical*, 1933, p. 65. *Brevet français* VIAL et UHLMANN, 747.207.

(6) RATH et SCHUNCK, *Münch. med. Woch.*, 1933, *86*, 564.

(7) Cie de Béthune D. R. P. 589.947.

(8) MC ELVAIN, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1935, *57*, 1303.

(9) DE WITT et KEACH, *J. Am. chem. Soc.*, 1933, *55*, 3440. On peut également remplacer le naphtyle par $C^{10}H^7CH^2$ ou $C^{10}H^7CH^2CH^2$, mais sans avantage notable.

(10) MERCIER et Mlle RIZZO, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *114*, 615. Cette association renforce les propriétés antipyrétiques.

(11) BUSQUET et VISCHNIAC, *Bull. Soc. thér.*, 1935, *40*, 73.

(12) ID., *C. R. Soc. biol.*, 1933, *119*, 503.

(13) DOX, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 1230. Dans ce cas on condense l'éther diéthylmalonique non plus avec l'urée mais avec l'éthylène diurée $NH^2.CO.NH.CH^2.CH^2NH.CO.NH^2$.

(14) ROSENBERG, KNEELAND et SKINNER, *Journ. Am. Chem. Soc.*, 1934, *56*, 1339.

(15) SOBODKA, PECK et HAHN, *Journ. Pharm. Exp. Ther.*, 1933, *47*, 209.

(16) SLOTTA, GEHNISCA et SZISZKA, *D. chem. Ges.*, 1934, *67*, 1529.

(17) KOPPANYI, MURPHY et KROP, *Arch. inter. Ph.*, 1903, *46*, p. 76, *Journ. Pharm. Exp. Ther.*, 1934, *52*, 87.

rapidement dans les deux premières heures qui suivent l'administration, par suite de la fixation dans les tissus ; puis elle décroît plus lentement par élimination rénale.

Fabre (1) ainsi que Dille (2) ont étudié le passage des barbituriques et notamment du véronal et de l'amytal à travers la membrane placentaire, l'un pour le véronal chez la chienne gravide, l'autre pour le véronal et l'amytal chez le lapin, le chat et le cobaye. En ce qui concerne les différentes parties du système nerveux central, on constate que la répartition du véronal s'effectue à un pourcentage sensiblement égal (3) et généralement moins que dans les autres tissus.

Le véronal se fixe également d'une façon importante dans le corps thyroïde et les surrénales, voire même en proportions plus grandes que dans le foie et dans le cerveau (4).

§ 2. **Elimination.** — Chez l'homme, comme chez le chien et chez le chat, le véronal absorbé par la voie buccale est excrété en grande partie par les urines (42 à 91 p. 100). Les autres barbituriques sont excrétés par cette voie en des proportions beaucoup moindres. Ils se classent à cet égard dans l'ordre décroissant suivant : dial, sonéryl, gardénal, pernoctone et amytal. Ce dernier, de même que le pentobarbital, serait entièrement détruit dans l'organisme (5). Toutefois, en ce qui concerne l'amytal et le sonéryl, Koppanyi et Krop (6) ont pu retrouver dans l'urine jusqu'à 8 p. 100 de la quantité introduite. Par contre, on ne retrouverait que 1 p. 100 environ du gardénal et du sandoptal.

Koppanyi et Dille ont constaté que l'élimination du véronal est variable suivant les animaux ; les lapins n'éliminent que la moitié de la dose administrée, sans présenter de phénomènes d'accumulation alors que le chat et le chien, qui, cependant, éliminent mieux cet hypnotique, présentent rapidement de tels phénomènes : dépression, coma et arrêt respiratoire. On peut en conclure que les tissus du lapin détruisent notablement le véronal.

§ 3. **Intoxication aiguë ou chronique.** — Dans l'intoxication aiguë par les barbituriques, on a signalé une légère diminution des hématies accompagnée d'une forte leucocytose. Le pronostic est moins favorable lorsque, après quelques jours, le nombre des polynucléaires diminue alors que celui des mononucléaires augmente. L'absence de fièvre, ou même seulement l'hyperthermie tardive, rend le pronostic favorable, alors qu'une forte hyperthermie précoce l'assombrit; mais on ne saurait se baser entièrement sur ces faits (7). La teneur du sang en CO^3NaH est généralement accrue alors qu'elle est plus faible pour Ca, Mg et P (8).

Après administration prolongée pendant sept années consécutives de doses quotidiennes de 20 à 40 centigrammes d'amytal, on n'a noté que quelques troubles nerveux subjectifs, une faible tachycardie et une légère amnésie (9). Carrière et Huriez (*loc. cit.*) ont insisté sur la nécessité de tenir compte des susceptibilités individuelles; ils ont établi un tableau indiquant les doses thérapeutiques maxima par jour ainsi que les doses minima mortelles.

	Doses maxima thérapeut. par jour (en grammes).	Doses minima mortelles
Véronal	1	3
Dial	0,20	0,50
Gardénal	0,20	1,50
Rutonal	0,40	3

§ 4. **Antidotisme dans l'intoxication barbiturique.** — L'emploi de la strychnine comme antidote des barbituriques a fait l'objet d'un nombre considérable de travaux expérimentaux et cliniques. Nous avons signalé au début ceux de Bremer qui ont été effectués en plaçant la strychnine directement sur les centres. M. et Mme Chauchard (10), étudiant les variations de la chronaxie des centres nerveux, ont montré qu'elle est accrue par les barbituriques et diminuée par la strychnine. On peut à volonté réaliser des effets d'antagonisme réciproque et parfait, ou, si l'on dépasse les doses appropriées, faire apparaître les convulsions strychniques chez un animal en plein sommeil barbiturique et inversement (11). Cet antagonisme parfait et réversible des doses moyennes ne comporte naturellement pas une neutralisation complète et mathématique de la dose mortelle de l'un des poisons par une dose mortelle de l'autre, et l'on peut, si les doses des deux poisons sont trop fortes, assister à leurs effets simultanés (12).

Les applications cliniques de la strychnine comme antidote barbiturique se sont multipliées en 1933 et 1934 ; on en trouvera pour la France l'énumération dans la revue de P. Boyer et L. Dutheil (13). Toutefois d'autres antidotes ont été proposés notamment la picrotoxine (14) la coramine (12, 15), le cardiazol (16) et même l'alcool (12).

(1) FABRE, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *113*, 1380.
(2) DILLE, *Journ. Pharm. Exp. Ther.*, 1934, *52*, 129.
(3) KOPPANYI, DILLE et KROP, *Journ. Pharm., Exp. Ther.* 1934, *52*, 121.
(4) FABRE, *C. R. Soc. Biol.*, 1934, *110*, 280. *Exp. Ther.*
(5) SHONLE, KELTCH, KEMPF et SWANSON, *Journ. of Pharm.* 1933, *49*, 393.
(6) KOPPANYI et KROPP, *Ibd.*, 1934, *52*, 87.
(7) CARRIÈRE et HURIEZ, *La Médecine*, 1934, *15*, 693.
(8) CARRATALA, *Semana medica Buenos-Aires*, 1934, II, 402.
(9) HOGE, *Am. med.*, 1934, *40*, 235.
(10) A. et B. CHAUCHARD, *C. R. Soc. Biol.*, 1934, *115*, 1584.
(11) Dans l'intoxication strychnique les barbituriques constituent évidemment de bons antidotes. — BARLOW, *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1932, *98*, 1980.
(12) CARRIERE, HURIEZ et VILLOQUET, *C. R. Soc. Biol.*, 1934, *116*, 183; Le barbiturisme aigu et les antidotismes, 1934, Lille.
(13) P. BOYER et P. DUTHEIL, *Progrès médical*, 1934, 2048.
(14) MALONEY, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *49*, 133.
(15) SCHWORER, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1934, *170*, 262.
(16) WALTON, *Arch. int. Pharm. Ther.*, 1933, *46*, 97.

La picrotoxine s'est montrée chez le lapin un meilleur antidote que les autres convulsivants étudiés, strychnine et cocaïne (Maloney, *loc. cit.*). Sigismond Bloch a rapporté des résultats cliniques favorables avec la coramine. Enfin Carrière (*loc. cit.*), se basant sur les résultats expérimentaux favorables obtenus avec l'alcool, propose de combiner les injections intraveineuses de strychnine (un centigramme par heure), de coramine (75 centigrammes à 1 gramme par heure) et d'alcool à 30 p. 100 (20 centimètres cubes par heure).

VII. — ANESTHÉSIQUES LOCAUX.

PAR

M. SIVADJIAN

L'anesthésie locale est un des domaines qui suscite le plus de travaux, tant au point de vue chimique que pharmacologique ; en effet, à cause de leur action particulière sur les nerfs et sur la sensibilité, les anesthésiques en général représentent des agents extrêmement précieux pour l'étude du mécanisme du fonctionnement du système nerveux de la vie de relation. Aussi, depuis la dernière revue sur ce sujet (1), le nombre des travaux publiés n'a pas cessé d'augmenter. Quelques-unes des substances étudiées ont paru susceptibles d'être employées en clinique (diothan, thiocaïne, néopsicaïne). De nouvelles séries d'anesthésiques locaux ne contenant pas la fonction d'ester ont aussi pu être mises en évidence. Nous allons les étudier sommairement à la fin de ce chapitre.

§ 1. — Mécanisme de l'anesthésie. Etudes physico-chimiques.

Le problème du mode d'action des anesthésiques locaux a été l'objet de nouvelles investigations. Dans une étude consacrée à la relation entre l'anesthésie et la perméabilité, J. Sivadjian (2) a généralisé cette dernière notion et l'a étendue également aux anesthésiques locaux. Il a ainsi étudié le rôle des lipides dans la perméabilité cellulaire et dans l'anesthésie, en se servant de membranes artificielles, déjà utilisées par E. Fourneau. Deux groupes d'anesthésiques locaux, dérivant de la quinoléine et de la pipérazine, sont mis à dialyser dans des sacs de collodion riciné. D'une manière générale, les conclusions de ce travail sont conformes à la règle formulée par Overton et Meyer : la quantité de la substance dialysée est proportionnelle à son pouvoir anesthésique local.

Ces mêmes anesthésiques locaux diminuent la perméabilité et l'imbibition du muscle gastrocnémien de la grenouille, proportionnellement à leur pouvoir anesthésique (3).

(1) *Paris médical*, 1931, p. 577.
(2) J. SIVADJIAN, *J. Pharm. Chim.*, 1933 (8), *17*, 361.
(3) J. SIVADJIAN, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1933, *40*, p. 292 (pour la bibliographie, voir ce travail).

On peut admettre que le phénomène de l'anesthésie est dû à une coagulation partielle et réversible du protoplasme, ayant pour conséquence une diminution de la perméabilité et de l'excitabilité cellulaires. Le rôle des lipides dans l'anesthésie se borne à faciliter la pénétration des substances actives qui y sont solubles, dans l'intérieur de la matière vivante. Ce changement de la structure et des propriétés protoplasmiques est presque toujours précédé par le changement inverse, c'est-à-dire par l'augmentation de la perméabilité et de l'excitabilité.

Dans l'apparition de l'anesthésie, l'auteur attribue un rôle important aux charges des particules colloïdales de la matière vivante et à leur neutralisation par l'anesthésique. La phase primaire de l'augmentation de l'excitabilité est due à la dépolarisation et à la diminution de la stabilité colloïdale qu'entraîne cette dépolarisation. La phase suivante, qui est l'anesthésie, est la continuation de ce processus de floculation sous l'influence déshydratante des anesthésiques. La diminution de la perméabilité constatée n'est en réalité qu'une diminution de l'imbibition (déshydratation).

Lepeschkin (4) admet aussi comme probable que l'anesthésie soit produite par une faible coagulation du protoplasme des cellules nerveuses, cette coagulation étant susceptible de supprimer certaines substances essentielles à l'accomplissement des phénomènes vitaux. L'anesthésie diminue la résistance des copépodes aux poisons (bichlorure de mercure).

Lorsqu'on soumet une amibe à l'influence d'un anesthésique, il se produit bientôt dans toute l'étendue de la masse protoplasmique une diminution passagère de la viscosité (que l'on calcule d'après les mesures de la vitesse du mouvement brownien, à l'aide de la formule donnée par Einstein et Smoluchowski), à laquelle suit rapidement l'augmentation de la viscosité, qui est plus manifeste dans l'ectoplasme que dans l'endoplasme. Ces modifications sont réversibles (5). Mais, d'après F.-K. Kaymer (6), les divers anesthésiques locaux utilisés aux concentrations qui varient de 1.10^{-3} à 1.10^{-10} ont une influence assez faible sur le processus de déshydratation des muscles squelettiques de la grenouille, du lapin et du cobaye.

Il est certain que les anesthésiques locaux diminuent la perméabilité à l'eau des cellules artificielles de Traube, au ferrocyanure de cuivre, dont ils empêchent la croissance par gonflement ; la durée de vie de ces cellules se trouve ainsi allongée (7). Ils

(4) W.-W. LEPESCHKIN, *Physiol. Zool.*, 1932, *5*, 479.
(5) A.-M. FREDERIKSE, *Protoplasma*, 1933, *18*, 197.
(6) F. K. KAYMER, Ueber den Einfluss einige Lokalanaesthetica auf die dehydrierungsvorgange im Gewebe. Thèse de Munster i. W., 1933.
(7) H. BROCK, Beitrag zum Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetica. Thèse de Kiel, 1933, 14 p. — E. KRUGER, Der Einfluss verschiedener Pharmaca auf Wachstum, Lebensdauer und Farbe der Traubschen Ferrocyankupfer-Zelle, Ein Beitrag zum Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetica. Thèse de Kiel, 1932.

inhibent également les échanges d'eau et de sels des cellules épidermiques de *Rheo discolor* et s'opposent à la diffusion des colorants (cyanol, bleu trypan, éosine, chrysoïdine, etc.) à travers différentes espèces de membranes artificielles (1).

§ 2. — Etudes électro-physiologiques. Chronaxie.

La diminution de la chronaxie nerveuse sous l'action des anesthésiques, déjà signalée depuis longtemps par Lapicque, a été de nouveau l'objet d'études importantes. La cocaïne et la novocaïne diminuent la chronaxie et le temps de sommation du nerf lingual vaso-dilatateur dans la proportion de 50 p. 100. La rhéobase est peu influencée par la cocaïne (2).

L'action des anesthésiques locaux sur la chronaxie musculaire est, par contre, un domaine assez peu exploré. H. Siems (3) y apporte une contribution intéressante. En faisant agir la novocaïne sur les muscles quadriceps fémoral et péronier de chien anesthésié à l'éther, il observe l'augmentation de la chronaxie. Sur la préparation sciatique-gastrocnémien de la grenouille, le muscle étant immergé dans une solution de novocaïne à 1 p. 100, à l'excitation indirecte on voit que la chronaxie musculaire a diminué et la rhéobase augmenté ; à l'excitation directe, au contraire, la rhéobase n'a pas changé, tandis que la chronaxie est augmentée.

Lorsqu'on compare les pouvoirs anesthésiques de la cocaïne, de la novocaïne, de la percaïne et de la pantocaïne, en utilisant la technique de Regnier (4), on constate que la cocaïne et la novocaïne augmentent la rhéobase et diminuent la chronaxie. Avec la percaïne et la pantocaïne, on a d'abord l'augmentation simultanée des deux paramètres de l'excitabilité ; la diminution de la chronaxie ne se manifeste que bien plus tard. Mais si l'on calcule la force anesthésique de ces substances d'après les concentrations respectives qui amènent une diminution de la chronaxie de 40 p. 100, on trouve que la percaïne est 40 fois moins puissante que la pantocaïne et qu'elle est la plus faible de tous les autres anesthésiques essayés ; ceci étant contraire à ce que l'on trouve d'après la méthode conductométrique, la méthode de Regnier ne convient pas par conséquent à la détermination des valeurs des anesthésiques locaux. Par contre, l'étude chronaximétrique est précieuse pour la connaissance des différents modes d'action de ces médicaments. En effet, en suivant les variations des deux paramètres de l'excitabilité, on arrive à cette conclusion que la cocaïne et la pantocaïne agissent en modifiant la perméabilité nerveuse, tandis que la percaïne, en dehors de cette action, diminue également la capacité de charge de la membrane cellulaire, considérée comme un condensateur à fuite (5).

§ 3. — Mode d'action des anesthésiques locaux.

Une différence dans le mode d'action, suivant la réaction du milieu, a été observée par Salant et Parkins (6), en ce qui concerne la cocaïne et la novocaïne. Tandis que l'effet de la première sur l'intestin isolé du chat, du lapin ou du rat varie avec le *p*H, celui de la seconde en est indépendant.

F.-W. Cotui (7) propose de rapporter la dose minima mortelle des anesthésiques locaux à la longueur de la moelle épinière, plutôt qu'au poids du corps. C'est ainsi que, sous cette forme, la dose minima mortelle de la novocaïne est de $1^{mg},3$ à $1^{mg},5$ par centimètre de moelle.

§ 4. — Recherches synthétiques et nouveaux anesthésiques locaux (8).

1° Esters benzoïques ou aminobenzoïques d'amino-alcools. — Le plus simple des amino-alcools utilisés pour l'obtention d'anesthésiques locaux a été jusqu'ici l'amino-éthanol. E.-V. Lynn et F.-V. Lofgren (9) ont porté leur attention à l'aminométhanol, dont ils ont modifié à la fois le radical acide qui sert à l'estérification, et les radicaux alcoyls fixés à l'azote. Les corps qu'ils ont préparés ont la forme générale $\begin{matrix} R \\ R \end{matrix} \rangle N.CH^2O.R'$, où R = éthyle, n-propyle, n-butyle et isoamyle ; R' = benzoyle, m- et p-aminobenzoyles et cinnamoyle. Bien que quelques-unes de ces substances soient suffisamment anesthésiques, leur effet irritant les rend pratiquement inutilisables.

W.-G. Burnett (10) a décrit dans sa thèse les p-aminobenzoates de deux séries d'amino-alcools qui ont été essayés sous la forme de leur chlorhydrate. La première série se compose de trois dialcoyl-aminoéthanols (di-n-butylamino-, diisobutylamino- et butylallylamino-). La seconde série contient les p-aminobenzoates de diisobutyl- et de butylallylaminopropanols. La série de l'aminoéthanol est plus active et moins toxique que celle de l'aminopropanol.

(1) W. Moller, Zum Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetica. Thèse de Marburg, 1932. — K. Sætzler, Zum Wirkungsmechanismus der Lokalanaesthetica. Thèse de Marburg, 1932.

(2) R. Fieschi, *C. R. Soc. biol.*, 1934, *115*, 501.

(3) H. Siems, *Deutsche Z. Nervenheilk.*, 1933, *129*, 287; *131*, 169.

(4) Cf. *Paris médical*, 1931, p. 577.

(5) W. Laubender et M. Saum, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1933, *171*, 619. — W. Laubender et Ch. Raufenbarth, *Ibid.*, 1934, *175*, 113.

(6) W. Salant et W.-M. Parkins, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1932, *46*, 435.

(7) F. W. Cotui, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *48*, 223.

(8) Sur les rapports entre la constitution et l'action, voir surtout la revue d'Arthur D. Hirschfelder et R.-N. Bieter, *Physiol. Rev.*, 1932, *12*, p. 190-282, avec 16 pages de bibliographie.

(9) E. V. Lynn et F.-V. Lofgren, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1932, *21*, 541, 761.

(10) W.-G. Burnett, Thèse de l'Université d'Illinois, 1933.

La *thiocaïne* est un homologue sulfuré de la novocaïne :

$$p - NH^2 . C^6H^4 . CO . S . CH^2 . CH^2 . N (C^2H^5)$$
$$ClH (F . 178^o)$$

qui a été préparée par H.-L. Hansen et L.-S. Fosdick (1). Ainsi que c'était prévu par les auteurs, ce corps sulfuré est 4 à 6 fois plus actif que le dérivé oxygéné correspondant.

La condensation de la diéthylamine avec l'oxyde d'éthylène fournit, à côté du diéthylaminoéthanol (dont l'ester p-aminobenzoïque est la novocaïne), les amino alcools suivants :

I. $(C^2H^5)^2 . N . CH^2 . CH^2 . O . CH^2 . CH^2 . OH$
II. $(C^2H^5)^2 . N . (CH^2 . CH^2 . O)^2 . CH^2 . CH^2 . OH$
III. $(C^2H^5)^2 . N . (CH^2 . CH^2 . O)^3 . CH^2 . CH^2 . OH$
IV. $(C^2H^5)^2 . N . (CH^2 . CH^2 . O)^4 . CH^2 . CH^2 OH$

Les esters p-aminobenzoïques de ces amino-alcools sont des anesthésiques. L'action se trouve même renforcée par la présence des fonctions éther-oxydes. L'aminobenzoate de I notamment est bien moins toxique que la cocaïne et la novocaïne, mais à mesure qu'on monte dans la série homologue l'action irritante pour les muqueuses devient de plus en plus sensible (2).

Le p-aminobenzoate de di (β-bromoallyl)-amino-éthyle

$$p - NH^2 . C^6H^4 . CO^2 . CH^2 . CH^2 . N . (CH^2 . CBr = CH^2)^2$$

a été également décrit par W. Braker et W. G. Christiansen (3) comme anesthésique.

L'action anesthésique locale de l'éphédrine (éphétonine) a été signalée par J. Misgeld (4). Diverses tentatives ont été faites pour préparer des esters benzoylés d'amino-alcools du type de l'éphédrine ; on pensait ainsi réunir dans une même molécule l'action anesthésique avec l'action vaso-constrictive propre à ces amino-alcools. L'ester benzoïque du β-amino-α-phénylpropanol (benzoyl-noréphédrine) en est un exemple. La benzoylation de la noréphédrine racémique produit effectivement le résultat qu'on attendait, mais l'action hypertensive se trouve diminuée de 10 fois (5). La benzoyloxy-β-phényléthyldiméthylamine est un corps qui semble plus intéressant sous ce rapport (6).

Amino-alcools cycliques. — Les anesthésiques dérivant de la pipérazine et de la pipéridine ont continué aussi à donner lieu à un nombre considérable de recherches. L'une de ces substances, le benzoate de γ-méthyl-2-pipéridinopropyle, signalé déjà dans la revue de 1931 (p. 580), a été essayé au point de vue clinique par Ph.-D. Woodbridge sous le nom de *néothésine* et par E.-E. Swanson sous celui de *méthycaïne* (7). L'action anesthésique du p-aminobenzoate de 1-carbéthoxyméthylpipérazino-4-propanol est faible. Il en est de même des dérivés benzoylés des amino-alcools provenant de l'action de l'oxyde d'éthylène sur les solutions aqueuses de pipéridine et de pipérazine (8).

CHOH
—N⟨ ⟩

Le benzoate et l'aminobenzoate de β-pyridylméthylcarbinol et les benzoates d'un certain nombre de dialcoyl-pipéridyl-3-méthylcarbinols, préparés par Mc Elvain et ses collaborateurs, sont anesthésiques, mais irritants pour les muqueuses. Les auteurs ont pensé à les rendre moins irritants en y introduisant un second groupement basique aliphatique, mais les produits que l'on a ainsi obtenus se sont montrés plus toxiques encore.

Dans un autre ordre d'idées, ces mêmes auteurs ont étudié des corps de la forme (type néothésine) :

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 $CH - (CH^2)^n . C^6H^5$
$N . CH^2 . CH^2 . CH^2 . OCO . C^6H^5$

L'action anesthésique diminue lorsque *n* devient égal à 0 (benzoate de phényl-2-pipéridinopropanol) ou dépasse 3 (benzoate de phénylbutyl-2-pipéridinopropanol). Un effet semblable est observé lorsqu'on fait varier la position de la chaîne latérale par rapport à l'azote (exemples : benzyl-3 et phényl-4-pipéridinopropanols) (9).

Le thiobenzoate du γ-méthyl-2-pipéridinopropanol, qui est l'homologue sulfuré de la néothésine (méthycaïne), se présente sous les deux formes tautomériques (10) :

$$C^6H^5 . CO . S . CH^2 . CH^2 . CH^2 . N \langle \begin{matrix} CH(CH^3) - CH^2 \\ CH^2 - CH^2 \end{matrix} \rangle CH^2$$

forme thiol.

(1) H.-L. Hansen et L.-S. Fosdick, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 2872 ; *J. Pharm. exp. Ther.*, 1934, *50*, 323.

(2) W.-H. Horne et R.-L. Shriner, *J. Pharmacol.*, 1933, *48*, 371.

(3) W. Braker et W.-G. Christiansen, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1933, *22*, 950 ; 1934, *23*, 322.

(4) J. Misgeld, *Schmerz, Narkose, Anasthesie*, 1933, *6*, 33.

(5) W.-H. Hartung, J.-C. Munch et E.-B. Kester, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, *54*, 1526.

(6) G.-A. Alles et P.-K. Knœfel, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1934, *47*, 96.

(7) Ph. D. Woodbridge, *Current Res. Anesth. Analg.*, 1932, *11*, 177. — E.-E. Swanson, *J. Lab. Clin. Med.*, 1933, *19*, 120.

(8) W. Braker et W. G. Christiansen, *loc. cit.* — Kussner, *Ukrain. Chem. J.*, 1932, *7*, 179 ; *Chem. Zentr.*, 1933 *II*, 1358.

(9) F.-M. Strong et S.-M. Mc Elvain, *J. Am. Chem. Soc.* 1933, *55*, 816. — J. M. Shell et S.-M. Mc Elvain, *Ibid.*, 1934, *56*, 1612. — L.-A. Walters et S.-M. Mc Elvain, *Ibid.*, 1933, *55*, 4625.

(10) S.-A. Karjala et S.-M. Mc Elvain, *Ibid.*, 1933, *55*, 2966.

$$C^6H^5 . \underset{\underset{S}{\|}}{C} — O — CH^2 . CH^2 . CH^2 . N\left\langle\begin{array}{l} \overset{CH^3}{\overset{|}{CH}} — CH^2 \\ CH^2 — CH^2 \end{array}\right\rangle CH^2$$

forme thione.

mais on ne possède aucune étude pharmacologique sur ces substances.

Les noyaux de morpholine et de thiomorpholine peuvent être rapprochés dans une certaine mesure de la pipéridine. C'est ainsi que lorsqu'on compare le benzoate, phénylacétate, β-phénylpropionate, cinnamate et tétrahydropyrancarboxylate de β-morpholinoéthanol à ceux de β-pipéridinoéthanol, on constate que les premiers sont moins anesthésiques que les seconds (1). Le benzoate de thiomorpholinoéthanol (I) est un anesthésique assez faible, mais celui de thiomorpholinopropanol (II) est aussi fort que la novocaïne (2).

$$S\left\langle\begin{array}{l} CH^2—CH^2 \\ CH^2—CH^2 \end{array}\right\rangle N . CH^2 . CH^2OH \quad (I)$$

$$S\left\langle\begin{array}{l} CH^2—CH^2 \\ CH^2—CH^2 \end{array}\right\rangle N . CH^2 . CH^2 . CH^2OH \quad (II)$$

En comparant la benzoyl-N-méthylgranatoline et la benzoyl-N-méthylhomogranatoline (I), préparées par Blount et Robinson, à la tropacocaïne, on voit que l'action de la première est plus forte que celle de la tropacocaïne, mais l'effet de la seconde est bien plus persistant. (I) est en outre 2 et demie à 3 fois plus toxique que la tropacocaïne (3).

$$\begin{array}{l} CH^2—CH^2—CH——CH^2 \\ | \qquad\qquad\quad | \qquad\quad | \\ | \qquad\qquad NCH^3 \quad CHO . CO . C^6H^5\ ClH \\ | \qquad\qquad\quad | \qquad\quad | \\ CH^2—CH^2—CH——CH^2 \end{array} \quad (I)$$

Rao a étudié au point de vue pharmacologique la benzoyl-1-méthylpseudotropine (méthyltropacocaïne) de Blount et Robinson et le benzoyl-pseudo-8,9-benzo-$\Delta^{8,9}$-homogranaténol-3 (1) préparé par Blount. Voici, d'après Rao, les doses moyennes toxiques de ces substances, par kilogramme de souris, en injection intrapéritonéale : 0gr,47 pour la méthyltropine, 1gr,1 pour la méthyltropacocaïne, 0gr,3 pour la tropacocaïne et 0gr,42 pour (I) (4).

$$\begin{array}{l} (C_6H_4) —— CH — CH^2 \\ | \qquad\qquad\quad | \qquad\quad | \\ | \qquad CH^3 — N \quad CHO . COC^6H^5 \\ | \qquad\qquad\quad | \qquad\quad | \\ CH^2 — CH^2 — CH — CH^2 \end{array} \quad (1)$$

Le corps (II), obtenu par Mannich en condensant l'ester acétondicarbonique avec l'aldéhyde acétique et la méthylamine, en réduisant ensuite la pyridone en alcool et en formant l'ester benzoylé de celui-ci, peut être considéré comme une tropacocaïne ouverte (5).

$$\begin{array}{l} CH^3 . CH—CH^2 \\ \qquad\quad | \qquad | \\ CH^3 . N \quad CHOCOC^6H^5 \\ \qquad\quad | \qquad | \\ CH^3 . CH—CH^2 \end{array} \quad (II)$$

La *néopsicaïne* (Psicain-neu) est le chlorhydrate de l'ester n-propylique de la benzoyl-d-pseudo-ecgonine, qui, à toxicité égale, est 10 fois plus anesthésique que la cocaïne (6).

Acides alcoylaminobenzoïques et oxybenzoïques. — Ainsi qu'il a été signalé déjà dans la revue de 1931 (p. 581), la pantocaïne est le butylaminobenzoate de diméthylaminoéthanol. Elle donne des solutions qui sont franchement acides ($pH = 4,8$ pour la solution à 1 p. 100). Celles de la larocaïne le sont moins fortement (pH 6,1). La pantocaïne est plus toxique que la larocaïne, et celle-ci plus que la novocaïne (7).

E. Fourneau et J. Matti ont essayé d'obtenir des anesthésiques locaux possédant également une action antiseptique, en estérifiant les amino-alcools par les acides p- et o-oxybenzoïques (salicylique). L'expérience a montré que ces substances, bien qu'anesthésiques, peut-être un peu moins que les esters benzoylés et aminobenzoylés correspondants, n'étaient pourtant pas antiseptiques (8).

2° **Acides carbamiques (uréthanes).** — Les divers acides amino-carboniques substitués donnent avec les aminoalcools des anesthésiques qui sont parfois supérieurs aux p-aminobenzoates correspondants. C'est ainsi que le chlorhydrate du diphényluréthane du pipéridinopropandiol (*diothan*) p.f. 195° est un anesthésique puissant, alors que le di-p-aminobenzoate de ce même amino-alcool ne l'est pas du tout et que le dibenzoate l'est très peu (9).

Les phénearluréthanes que donnent les β-1,4-pipérazinodiéthanol et β-1,4-pipérazinodipropanol forment des chlorhydrates, dont les solutions aqueuses sont très acides (10).

(1) M.-T. Leffler et H.-C. Brill, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 365.
(2) L.-A. Burrows et E.-E. Reid, *Ibid.*, 1934, *56*, 1720.
(3) G.-K. Elphick et J.-A. Gunn, *Quart. J. Pharm.*, 1932, *5*, 220. — B.-K. Blount et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 2, 1423.
(4) G.-S.-R. Rao, *Quart. J. Pharm.*, 1934, *7*, 46, 227. — B.-K. Blount et R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1933, 1511. — B.-K. Blount, *Ibid.*, 553.
(5) Mannich, *Arch. Pharmaz.*, 1934, *272*, 323.
(6) Hedderich, *Münch. med. Woch.*, 1933, *80*, 614 ; *Pharmaz. Zeitg.*, 1933, *78*, 180.
(7) O. Gessner, J. Klenke et F.-R. Wurbs, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1932, *168*, 447.
(8) E. Fourneau et J. Matti, *J. Pharm. Chim.*, 1933 (8), *18*, 247.
(9) E.-W. Scott et T.-H. Rider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 804. — T. Rider, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *47*, 255 ; *J. Lab. Clin. Med.*, 1934, *19*, 711. — Mc Kim, Smith, Rush et T. Rider, *Zentr. org. f. gesamte Chirurgie*, 1934, *66*, 70. — Th. Rider, Brevet français 738 260 délivré le 23 décembre 1932.
(10) J.-H. Gardner et J.-H. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 3823.

Les α-naphtyluréthanes du β-4-morpholinoéthanol et du γ-4-morpholinopropanol sont anesthésiques, tandis que leurs cinnamates ne le sont pas (1). Des p-aminophényluréthanes de la forme

$$NH^2 . C^6H^4 . NH . COOR$$
$$\text{et} \quad NH^2 . C^6H^4 . NH . COO\,(CH^2)^nNR^2$$

sont anesthésiques ; leur activité croît proportionnellement à la longueur de la chaîne jusqu'au terme n-heptylé. Ces substances sont assez irritantes. Les éthyl- et isoamyléthylènediuréthanes, qui ne sont plus irritants, sont aussi dépourvues d'activité anesthésique (2).

3° **Modifications portant sur l'acide estérifiant.** — Les acides benzoïque et aminobenzoïque ne sont pas seuls à donner des anesthésiques locaux à fonction ester ; un grand nombre d'acides aliphatiques ou cycliques peuvent très bien les remplacer. C'est ainsi que les chlorhydrates des esters α ou β-naphtoïques du diéthylaminoéthanol ou du diéthylaminopropanol et l'ester α-naphtoïque du dibutylaminopropanol sont anesthésiques, mais ils donnent des solutions instables et irritantes pour les muqueuses, sauf l'ester éthoxy-2-naphtalènecarboxylique-3 du diéthylaminopropanol (3). Si l'on estérifie la base de la novocaïne avec la série homologue des acides aliphatiques, du butyrate jusqu'au stéarate, on voit que la propriété anesthésique commence avec le valérianate, augmente jusqu'au pélargonaté, et devient ensuite de nouveau de moins en moins apparente. L'étude comparée du cinnamate de la base de la novocaïne et du cinnamate du diéthylaminopropanol (ou apothésine) montre que le premier est moins actif que l'apothésine, l'hydrocinnamate étant inactif (4).

D.-I. Macht (5) a étudié les esters acétique, propionique, butyrique, valérianique, caproïque et heptanoïque du thiomorpholinoéthanol et de sa forme sulfoxylée $O^2S <$. L'acide carbazol-N-carboxylique donne avec la plupart des aminoalcools déjà étudiés des esters qui, tout en étant peu toxiques, sont doués de propriétés anesthésiques très accentuées (6). J. Kaempf a étudié l'action anesthésique de N-méthyl-N-benzoyloxypropyl-β-aminopropionate d'éthyle, de benzoyl-3 et de p-aminobenzoyl-3-oxyméthylpipéridyl-β-propionate d'éthyles préparés par J. v. Braun (7).

4° **Anesthésiques locaux ne renfermant pas de fonction ester.** — La fonction ester peut être remplacée par une fonction éther. C'est ce qu'ont montré Hesse et Swoboda, d'après lesquels l'éther diéthylamino-β-oxypropylique-1 de l'isopropyl-5-n-butyloxy-2-benzène est 26 à 30 fois plus actif que la cocaïne (8).

Percaïne. — D'après O. Gessner, la percaïne, essayée sur la souris, est 15 fois plus toxique que la novocaïne. La dose mortelle pour cet animal est de 4 milligrammes par kilogramme en injection sous-cutanée et de 9 milligrammes en injection intraveineuse. W. Lipschitz et Laubender indiquent comme dose toxique chez l'homme 4 milligrammes par kilogramme. D'après K. O. Möller, la percaïne est vite résorbée par la vessie. L'adrénaline diminue cette résorption. L'auteur donne comme la dose minima mortelle en injections sous-cutanée ou intravésicale : 15 milligrammes pour le cobaye et 8 à 10 milligrammes pour le lapin. La percaïne inhibe le mouvement ciliaire de la larve de *Bombinator* (9).

L'amino-2-éthoxy-6-benzothiazol est, d'après K. Ballowitz, un anesthésique local très peu inférieur à la cocaïne (10). Un brevet d'Hoffmann La Roche signale que l'amide p-aminobenzoylé de diméthyl-2,2-diéthylamino-3-propylamine est un anesthésique au même titre que les esters d'amino-alcools (11).

$$(C^2H^5)^2 . N . CH^2 . C\,(CH^3)^2 . CH^2 . NH . CO . C^6H^4 . NH^2$$
$$F . 104°$$

G.-G. Woods et N. B. Eddy (12) ont étudié l'action anesthésique des chlorhydrates suivants : ac-2,2-pipéridinométhyltétrahydronaphtol, ac-2,2-diméthylaminométhyltétrahydronaphtol, ac-2,2-diéthylaminométhyltétrahydronaphtol. L'activité du dérivé de la pipéridine se rapproche de celle de la novocaïne.

(1) J.-H. Gardner, D.-V. Clarke et J. Semb, *Ibid.*, 2999.

(2) S.-Y. Ma et R.-L. Shriner, *Ibid.*, 1934, *56*, 1630. — Horne, Cox et Shriner, *Ibid.*, 1933, *55*, 3436.

(3) M.-E. Fisk et F.-P. Underhill, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *49*, 329.

(4) H.-C. Brill et Th.-A. Bulow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, *55*, 2059. — H.-C. Brill et C.-F. Cook, *Ibid.*, p. 2062

(5) D.-I. Macht, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1933, *31*, 234.

(6) P.-N. Knœfel, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *47*, 69.

(7) J. Kaemp, *Schmerz, Narkose, Anästhesie*, 1932, *5*, 14.

(8) Hesse et Swoboda, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1934, *175*, 509. — Bœdecker et Ludwig, *Ibid.*, p. 307.

(9) O. Gessner, *Ibid.*, 1932, *168*, 569. — W. Lipschitz et W. Laubender, *Samml. Vergiftungsfällen*, Abt. A, 1932, *3*, 217. — K.-O. Moller, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1933, *170*, 312. — G. Déruaz et A. Baumann, *C. R. Soc. biol.*, 1932, *111*, 946. — Cf. aussi pour la percaïne K. Miescher, *Helv. Chim. Acta*, 1932, *15*, 163.

(10) K. Ballowitz, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1932, *163*, 687

(11) Hoffmann-Laroche, Brevet allemand 572 548 délivré le 18 mars 1933.

(12) G.-G. Woods et N.-B. Eddy, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1933, *48*, 175.

VIII. — SUBSTANCES ANTIPYRÉTIQUES ET HYPERTHERMISANTES

PAR

M. SIVADJIAN

Les antipyrétiques sont comparables, dans une certaine mesure, aux anesthésiques ; aussi, quelques-unes des expériences physico-chimiques faites avec ces derniers ont été reproduites également avec les antipyrétiques. C'est ainsi que, d'après O. Furth et R. Scholl (1), le sel sodique de l'atophan augmente la diffusion d'un certain nombre de colorants dans la gélatine et le gonflement de cette substance en solution physiologique ; il accélère la coagulation spontanée du plasma musculaire ou d'autres solutions organiques colloïdales. La quinine, l'antipyrine, le salicylate de sodium, la mélubrine produisent un effet analogue.

P. Weisse (2), en ajoutant de l'antipyrine, du chlorhydrate de quinine, de la phénacétine et du salicylate de sodium à des tissus vivants, en présence de bleu de méthylène, remarque un retard de la décoloration de ce colorant.

§ 1. — Etudes physiopsychologiques.

Une contribution au problème du mode d'action des antipyrétiques nous est apportée par Mandewirth (3), qui a constaté la diminution de la consommation d'oxygène du muscle frais sous l'influence des antipyrétiques ci-dessus. La diminution de l'excitabilité nerveuse, après une courte phase d'excitation (exprimées par les modifications chronaxiques), a été signalée par N. Renescu et D. Dorogan (4). Macht avait attiré depuis longtemps l'attention sur une action particulière des antipyrétiques sur la mémoire. J.-R. Jones (5), en faisant apprendre à ses sujets douze syllabes dépourvues de sens, ne constate pas une action particulière de la quinine ou de l'aspirine (administrées aux doses thérapeutiques) sur les facultés intellectuelles.

L'inhibition de la diurèse aqueuse par le pyramidon chez le lapin est renforcée par la décérébration faite en respectant les couches optiques, tandis que l'effet disparaît totalement sous la seule influence de l'ablation de ces ganglions. L'action du médicament se porte donc sur cette partie (6). Le pyramidon à faibles doses paralyse les centres de la douleur et de la thermo-régulation. A fortes doses, il paralyse en outre les neurons de relais, d'où l'augmentation de l'excitabilité réflexe (7). Cette substance, à faibles doses, produit de l'hyperthermie et de l'hypoglycémie. A fortes doses, on constate l'effet contraire. Ces actions sont abolies par l'ergotamine. L'atropine inverse l'action hypoglycémiante des faibles doses, mais renforce l'effet hyperglycémiant des doses fortes (8).

La dose minima mortelle, *per os*, de l'atophan est de 0gr,62 par kilogramme chez le chien, 0gr,90 chez le cobaye, 0gr,95 chez le lapin (9). Après son absorption, il apparaît dans l'urine une substance lévogyre (10). L'aspirine possède, d'après I. Simon (11), une action fortement hémolytique chez l'homme et le lapin. La dose minima mortelle pour cet animal est de 0gr,7 par kilogramme en injection intraveineuse.

K. Fujimori a étudié l'action vasculaire d'un certain nombre d'antipyrétiques. La solution à 1 p. 100 d'antipyrine contracte les artères et les veines, mais les premières se dilatent ensuite. La dose de 0,1 p. 100 provoque la contraction des veines et la dilatation des artères. Le salicylate de sodium, le chlorhydrate de quinine et l'atophan, en solution à 1 p. 100, contractent à la fois les artères et les veines. L'action de l'atophan sur les veines fait place par la suite à une vaso-dilatation (12).

§ 2. — Nouveaux antipyrétiques.

D'après F. Seeber (13), l'éphétonine (éphédrine synthétique racémique) produit une chute de température de 1 à 2°, accompagnée de fortes transpirations, dues à l'excitation du sympathique et à l'hyperfectionnement des glandes sudoripares.

E. Benary (14) a préparé quelques dérivés de l'acide quinoléine-carbonique, ayant une action hypothermisante analogue à celle de l'atophan. Acides : 2-(2'-phénylquinolyl-4') - quinoléine-4-carbonique, 2-antipyryl-3-oxyquinoléine-4-carbonique, méthylpyridylquinoléinecarbonique, 2-(6'-méthoxyquinolyl-'4)-quinoléine-4-carbonique. Le même auteur a essayé aussi de préparer de l'antipyrine ayant les fonctions amine et alcool, mais il n'a pas pu réduire la fonction cétonique. Quant aux antipyrines à fonctions amine et cétone, elles ne possèdent aucune action antipyrétique. D'après J.-W.-C. Gunn (15), le phényl-4-oxy-5-méthylpyrazol (F. 137°) est un

(1) O. Furth et R. Scholl, *Klin. Woch.*, 1933, *12*, 551 ; *J. Lab. Clin. Med.*, 1933, *18*, 991.

(2) P. Weisse, Ueber die Beeinflussung des Methylenblauentfärbung durch die Antipyretica. Thèse de Munster i. W., 1933, 15 p.

(3) Mandewirth, Ueber die Wirkung einiger Antipyretica auf die Sauerstoffzehrung. Thèse de Munster i. W. 1933, 19 p.

(4) N. Renescu et D. Dorogan, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1932, *167*, 251.

(5) J.-R. Jones, *J. gen. Psychol.*, 1933, *9*, 472.

(6) L. Brings, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1931, *162*, 515.

(7) E. Starkenstein, F. Hendrych et J. Escobar-Bordoy, *Ibid.*, 1934, *176*, 486.

(8) Hogler, *Z. exp. Med.*, 1932, *84*, 14, 50 ; *Klin. Woch.*, 1932, *11*, 1191.

(9) A. Risi, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1934, *42*, 117.

(10) J.-S. Davis, *Amer. J. med. Sc.*, *184*, 555.

(11) I. Simon, *Arch. Farm. sper.*, 1933, *55*, 151.

(12) K. Fujimori, *Acta Schol. Med. Univ. imp. Kioto*, 1932, *15*, 120.

(13) F. Seeber, *Münch. med. Woch.*, 1933, *80*, 497.

(14) E. Benary, *Berichte D. Chem. Ges.*, 1933, *66*, 924, 1669.

(15) J.-W.-C. Gunn, *Quart. J. Pharmac.*, 1933, *6*, 643.

antipyrétique 2 fois plus puissant que l'antipyrine. Comme succédané de cette dernière, on a proposé aussi l'isopropylantipyrine (phényl-2,3-diméthyl-4-isopropyl-5-pyrazolone) F. 101-103° (1).

Heubner et Silber (2) ont étudié la phénacétyl-p-diéthoxydiphénylamidine et les deux inverses optiques de la p,m-méthylcyclohéxényl ($\Delta^{1,2}$)-1-phényl-2,3-diméthylpyrazolone. La première substance n'agit pas comme antithermique. Quant aux deux dernières, on ne constate aucune différence d'action entre les deux isomères énantiomorphes. Les amides diformylés $HCONH.C^6H^4.O.C^6H^4.NH.CHO$, de même que les amides diacétylés, dipropylés et dilactoylés de cette même base, sont brevetés par Dow Chem. C° comme des antipyrétiques (3). Le cryazon est une préparation composée de cryofine, de diméthylaminophénazone et de caféine. La cryofine résulte de la condensation de la phénétidine avec l'acide méthylglycolique. C'est un bon antithermique (4). Le sulfosalicylate de sodium donne avec le pyramidon un complexe $Sr(C^6O^6H^4S).2(C^{13}H^{17}ON^3)$ F. 115° ; dose toxique pour le lapin, 50 à 60 milligrammes par kilogramme ; dose mortelle 250 milligrammes par kilogramme intraveineuse, 750 milligrammes par kilogramme sous-cutanée. Cette substance possède une action antipyrétique très nette (5).

§ 3. — Action antipyrétique des sympathicolytiques.

Il n'est pas douteux que le système nerveux sympathique joue un rôle important dans la thermorégulation, en activant les échanges et la production calorique. Si donc on exclut ce système par voie chirurgicale ou par l'administration de l'une des substances que l'on classe parmi les paralysants dans le domaine du système nerveux sympathique, la régulation thermique en sera touchée et la température du corps va baisser. C'est ce qu'on observe en effet avec les alcaloïdes de l'ergot (6), la yohimbine (7), la corynanthine, le diéthylaminométhylbenzodioxane (883 F.) et le pipéridinométhylbenzodioxane (8). Cet abaissement de la température est accompagné de la diminution du métabolisme de base (9). Les substances sympathicolytiques inhibent ou diminuent fortement les fièvres produites par les substances chimiques (10). Elles suppriment le réflexe conditionné et allongent le temps de réaction sensoriel (11).

§ 4. — Hyperthermisants.

Pour ce qui est de la β-tétrahydronaphtylamine, du dinitrophénol et du dinitropnaphtol, on trouvera la bibliographie complète jusqu'à 1933 dans la thèse de J. Sivadjian : *Contribution à l'étude des médicaments antithermiques*, Paris, 1935, Hermann et Cie édit., rééditée dans la collection des Actualités scientifiques et industrielles. Voir également pour les dinitrophénols Staub (*Klin. Woch.*, 1935). Nous nous bornerons à signaler ici les substances récemment reconnues et étudiées comme hyperthermisantes.

Des expériences cliniques ont montré que l'huile soufrée à 1 p. 100 (sulfosine) produit un effet hyperthermisant notable chez l'homme et, à ce titre, elle est utilisée dans le traitement de la paralysie générale (12), mais les essais chez l'animal (cobaye, lapin) ont montré que cette action est nulle ou très faible (13).

D'après H.-G. Barbour (14), la p-nitrophényléthylamine est un produit hyperthermisant très actif. La dose efficace se trouve entre 90 à 120 milligrammes par kilogramme. La dose mortelle est de 200 milligrammes. Heymans, H. Handowsky et leurs collaborateurs ont poursuivi leurs études systématiques de l'action hyperthermisante des nitrodérivés. Ces auteurs ont essayé une trentaine de substances. Des recherches identiques d'une très grande envergure ont été aussi entreprises par Tainter et ses collaborateurs, qui ont porté leurs investigations sur une cinquantaine de produits. Un seul corps vraiment intéressant semble devoir être retenu : c'est le dinitro-4,6-cyclopentyl-2-oxy-1-benzène (dinitrocyclopentylphénol) (15).

(1) ANON., *Pharm. Ztg.*, 1934, 79, 377. D. R. P. 558473 (HOFFMANN-LAROCHE).

(2) W. HEUBNER et W. SILBER, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1933, *169*, 530.

(3) DOW CHEM. C° et E.-F. GRETHER, brevet américain 1 900 442, délivré le 7 mars 1933.

(4) H. RUTENBECK, *Deutsche med. Woch.*, 1935, *61*, 304.

(5) H. BERNING, *Arch. f. exp. Path. Pharm.*, 1932, *168*, 206.

(6) E. ROTHLIN, *Klin. Woch.*, 1933, *12*, 25. — T. SCHLOSSBERG et MC KAY SAWYER, *Amer. J. Physiol.*, 1933, *104*, 172.

(7) YAMAUCHI, *Fol. Pharmacol. Japan*, 1928, *6*, 479. — P. WEGER, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1931, *40*, 444.

(8) J. SIVADJIAN, Thèse. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, *114*, 868.

(9) J. SIVADJIAN, Thèse. — G. ORESTANO, *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, 1933, *8*, 1148-1150. — A. CIRIMINNA, *Id.*, 1471. — G. DI MACCO et M. SARDO, *Ibid.*, 102, *Riv. Pat. sper.*, 1933, *10*, 36. — G. SARZANA, *Ibid.*, 1934, *9*, 358. — M. LABBÉ et M. RUBINSTEIN, *C. R. Soc. Biol.*, 1933, *112*, 1152 ; *Arch. des Maladies de l'app. digest.*, 1934, *24*, 561. — S. TASAKA, *Mitt. med. Ges. Tokio*, 1932, *46*, 1856. — J.-B. YOUMANS, CH. TRABUE, R. S. BUVINGER et H. FRANK, *Ann. int. med.*, 1933, *7*, 653. — J.-B. YOUMANS et W.-H. TRIMBLE, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1930, *39*, 201.

(10) J. SIVADJIAN, Thèse. — YVETTE EVEN-BELTHOISE, Action du foie sur la thermogenèse. Thèse de médecine, Paris, 1932. — Z. CATALDO et A. PAGANO, *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, 1934, 9, 344.

(11) J. SIVADJIAN, *C. R. Acad. sc.*, 1934, *199*, 884 ; *C. R. Soc. biol.*, 1935, *118*, 963.

(12) Cf. la bibliographie *in* : *Premier Congrès français de thérapeutique*, Rapport, Paris, 1933, p. 495.

(13) A. LUMIÈRE et S. SONNERY, *C. R. Soc. biol.*, 1933, *112*, 1414. — J. SIVADJIAN, *Id.*, *114*, 686.

(14) H.-G. BARBOUR, *Science*, 1934, *80*, 144.

(15) C. HEYMANS et H. CASIER, *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1935, *50*, 20 ; *C. R. Soc. biol.*, 1932, *111*, 1078 ; 1933, *114*, 554, 1384 ; 1934, *115*, 731. — H. HANDOWSKY et CH. SCHEPENS, *Ibid.*, 1934, *118*, 369. — H. HANDOWSKY, H. CASIER et CH. SCHEPENS, *Ibid.*, 1934, *115*, 1727. — Y. POURBAIX, *Ibid.*, 1405. — E.-C. DOODDS et W.-J. POPE, *Lancet*, 1933, II, 352. — M. L. TAINTER, F.-W. BERGSTROM et W.-C. CUTTING, *J. Pharm. exp. ther.*, 1935, *53*, 58.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Tumeur vasculaire de la moelle chez un enfant de neuf ans.

Les tumeurs vasculaires de la moelle, qu'il s'agisse d'hémangiomes néoplasiques ou de dilatations veineuses, sont tout à fait exceptionnelles. W. C. BLACK et H. R. FABER (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 25 mai 1935) en rapportent un cas observé chez un enfant de neuf ans. Cliniquement, il s'agissait d'un syndrome de compression médullaire. La ponction lombaire montra l'existence d'un syndrome de Froin ; l'épreuve de Queckenstedt, d'abord négative, devint positive après soustraction de 5 centimètres cubes de liquide ; les auteurs considèrent ce fait comme très particulier aux tumeurs vasculaires. L'épreuve lipiodolée montra une distribution très spéciale de l'huile iodée en gouttelettes sur deux à trois segments médullaires ; une telle disposition a été retrouvée dans plusieurs autres observations. L'intervention montra l'existence d'une tumeur vasculaire intramédullaire, vraisemblablement un hémangio-endothéliome et des varices entourant la moelle.

JEAN LEREBOULLET.

Pellagre et grossesse.

Très fréquente autrefois en Italie, la pellagre y est devenue actuellement relativement rare. A propos d'une observation personnelle, E. CRISPOLTI (*La Clinica ostetrica*, décembre 1934) étudie les rapports entre la pellagre et la grossesse en s'appuyant sur la statistique de l'Institut obstétrical de Pérouse de 1906 à 1920. Il constate que la pellagre, si elle n'est pas convenablement soignée, empêche le plus souvent la conception. Il souligne l'importance du facteur héréditaire dans la prédisposition à la maladie ; l'avortement est fréquent, la mortalité élevée dans la descendance de la mère pellagreuse ; l'existence de troubles endocriniens et en particulier ovariens, unis au profond déséquilibre pathologique du sujet pellagreux, constituent des conditions particulièrement défavorables à la conception. Cette diminution de l'aptitude à la fécondation est analogue à celle qu'on observe dans les avitaminoses et dans divers états de carence.

Enfin, même après une guérison qui semble établie depuis plusieurs années, la grossesse facilite la réapparition de la maladie qui peut se manifester en particulier par des syndromes neuropsychiatriques et surtout par l'apparition d'une psychose gravidique, comme c'était le cas dans l'observation rapportée par l'auteur.

JEAN LEREBOULLET.

Pneumothorax spontané idiopathique bénin.

Plusieurs travaux récents ont attiré à nouveau l'attention sur le pneumothorax spontané bénin non tuberculeux individualisé par Galliard et dont nous avons, il y a quelques années, avec Courcoux, rappelé l'existence. E. LIVERANI (*Minerva medica*, 22 décembre 1934) en apporte une nouvelle observation chez un homme de vingt-cinq ans. Le pneumothorax débuta assez insidieusement par de vagues douleurs intercostales et une légère dyspnée qui s'accentuèrent au bout de quelques heures ; on constata un pneumothorax total gauche qui évolua rapidement vers la guérison complète sans aucune complication. Ce qui est particulier ici, c'est le caractère récidivant du pneumothorax : une première rechute survint au bout de six ans et guérit elle aussi complètement. Une seconde rechute survint trois mois plus tard, cette dernière complètement apyrétique. Enfin, après un nouveau délai de trois mois, survint une troisième rechute. Aucun effort particulièrement violent n'expliquait ces rechutes ; le malade ne présentait aucun symptôme de tuberculose. Une autre particularité de cette observation est le caractère héréditaire du pneumothorax ; le père du malade avait en effet été atteint à l'âge de vingt-neuf ans d'un pneumothorax simple qui évolua normalement vers la guérison. L'auteur argue de ce fait pour appuyer la théorie d'après laquelle le pneumothorax simple serait dû à une moindre résistance pleuro-pulmonaire constitutionnelle et héréditaire.

JEAN LEREBOULLET.

État actuel de la question du tétanos et de son traitement.

R.-H. MILLER et H. ROGERS (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 19 janvier 1935) rapportent la statistique des cas de tétanos récemment traités au Massachussetts General Hospital et qui comporte l'étude de 33 cas.

La mortalité est maintenant de 47 p. 100 au lieu de 80 p. 100 à l'époque où on commençait la sérothérapie. Les injections prophylactiques d'antitoxine, à la dose de 1 500 unités, sont indiquées dans les cas de blessures profondes susceptibles d'être infectées ; dans les cas particulièrement suspects, cette injection doit être répétée une ou deux fois à dix jours d'intervalle. Quand c'est possible, la plaie doit être débridée et maintenue ouverte. Après le début du tétanos, tous les efforts doivent tendre à conserver les forces du malade en maintenant la nutrition et la balance des liquides et en combattant les spasmes musculaires. Dans ce dernier but, le tribrométhanol est un médicament fort utile. Aussitôt le diagnostic fait le sérum doit être administré par les voies intramusculaires et surtout intraveineuse ou par les deux voies associées, aux doses de 20 000 à 80 000 unités par jour jusqu'à un total de 300 000 unités. Chez les sujets sensibles, cette sérothérapie doit être précédée de désensibilisation. Il n'y aucune raison ni pratique ni théorique de prôner l'administration intrarachidienne de sérum ; elle peut être nuisible et il est prouvé que l'absorption du sérum par cette voie est très faible. Les réactions sériques ont été observées dans un tiers des cas traités, soit réactions immédiates du deuxième au cinquième jour après la dose initiale, soit réactions retardées du dixième au quinzième jour ; mais jamais les auteurs n'ont observé d'accidents mortels.

W. TAYLOR souligne à ce propos l'intérêt du traitement local ; le tétanique admis à l'hôpital doit passer immédiatement par la salle d'opération où la plaie sera débridée. Les fortes doses de sérum, en donnant une fausse sécurité, font trop souvent négliger ce traitement.

JEAN LEREBOULLET.

Cirrhose ascitogène hypersplénomégalique, disparition de l'ascite après splénectomie.

Les corrélations fonctionnelles entre le foie et la rate dans les cirrhoses sont connues de longue date ; mais à la notion classique de la dépendance des lésions spléniques par rapport aux lésions hépatiques tend à se substituer

pour certains auteurs le concept suivant lequel les lésions du foie seraient contemporaines des lésions spléniques ou même leur seraient secondaires. Les cirrhoses entreraient ainsi dans le cadre des maladies systématisées de l'appareil réticulo endothélial. A. BIONDO (*Rivista Ospedaliera*, octobre 1934) rapporte l'observation d'un homme de dix-neuf ans atteint de cirrhose avec ascite, circulation collatérale, hypotension artérielle, volumineuse splénomégalie ; de plus, ce malade présentait une augmentation des globulines du sérum sanguin avec réaction de Takataara légèrement positive, et un certain degré d'insuffisance hépatique. Une intervention chirurgicale permit de retirer une rate de 1 500 grammes avec développement exagéré du tissu conjonctif, fo licules hyperplasiques, nodules de Gamma, et énorme prolifération de tout le tissu réticulo-endothélial. Une biopsie du foie montra une augmentation considérable du tissu conjonctif au niveau des espaces de Kiernan. A la suite de cette intervention, on observa une amélioration considérable avec disparition complète des troubles dyspeptiques et de l'ascite ; d'autre part, on observa une augmentation du chiffre des protéines avec diminution du rapport $\frac{albumine}{globuline}$.

L'auteur insiste tout particulièrement sur la réaction de Takataara, qui est devenue nettement positive après l'intervention ; ceci infirmerait absolument la notion admise par de nombreux auteurs et d'après laquelle la réaction de Takataara aurait une valeur pronostique réelle dans les cirrhoses.

JEAN LEREBOULLET.

Spirochétose ictéro-hémorragique.

La spirochétose ictéro-hémorragique est tout à fait exceptionnelle en République Argentine. E. BARROS (*La Prensa medica Argentina*, 2, 9 et 16 janvier 1935) rapporte le premier cas diagnostiqué dans ce pays. Il s'agit d'une jeune femme tombée brusquement malade après un bain dans le Rio de la Plata. Elle présenta une fièvre élevée et de longue durée, des myalgies, une hépatonéphrite avec subictère, albuminurie, vomissements fréquents, hématémèses et melæna. L'importance des hémorragies nécessita une gastrectomie qui montra une ulcération superficielle de l'estomac et une ulcération plus profonde du duodénum. La malade mourut au bout de quatre mois et demi. Un examen du sérum sanguin au troisième mois confirma le diagnostic de spirochétose en montrant une agglutination encore positive au 1/700e. L'auteur profite de ce cas pour faire une étude étiologique, pathogénique, clinique et anatomo-pathologique de l'affection.

JEAN LEREBOULLET.

Bronchectasie atélectasiante chez un enfant.

On sait actuellement qu'il faut interpréter les *images triangulaires internes de la base du poumon* décelées par l'examen radiologique le plus souvent comme la manifestation d'une dilatation bronchique localisée avec réaction spléno-pneumonique péribronchique ; MM. Armand-Delille, Apert, Lcunda et Carrau, Ribadeau-Dumas et d'autres ont longuement insisté sur ces faits.

L'observation rapportée par le R. W. B. ELLIS (*Proc. of the Royal Soc. of Medicine*, Londres, t. XXVIII, no 2, décembre 1934, p. 97) rentre tout à fait dans ce cadre, en même temps qu'elle est un bel exemple de la *latence* bien connue de certaines bronchectasies.

Il s'agit d'une fillette de cinq ans et demi, en bonne santé apparente, chez laquelle un examen systématique révéla une déviation trachéale, une légère scoliose à concavité droite, et, au niveau de l'hémithorax droit, une moindre ampliation avec diminution du murmure vésiculaire ; de plus, respiration soufflante et quelques râles humides dans l'aisselle droite.

La radiographie montra l'existence d'une *ombre triangulaire juxta-cardiaque droite*, et, après lipiodol, l'existence de dilatations bronchiques sacculaires limitées strictement au territoire de cette ombre.

L'auteur estime que ce triangle représente le lobe inférieur droit atélectasié ; il ne pense pas que cette atélectasie soit congénitale, en raison de l'importance même du territoire atteint, et de l'attraction du médiastin vers la droite, attraction qui suggère plus l'idée d'une rétraction fibreuse cicatricielle que celle d'une malformation congénitale.

Dans la discussion qui suit cette présentation, le Dr Ellman soulève la question d'une *lobectomie* qui, dit-il, « se pose sérieusement avant que le processus bronchectasiant se soit étendu à d'autres régions du poumon ». On sait que cette opération, grevée d'une lourde mortalité de 50 à 60 p. 100, n'est pas encore passée dans la pratique courante.

P. BAIZE.

Gigantisme, virilisme et pseudo-hermaphrodisme.

Parmi les divers cas de pseudo-hermaphrodisme et de virilisme, les plus intéressants sont sans contredit ceux qui relèvent de lésions hyperplasiques du cortex surrénal. Celui que vient de rapporter M. J. V. BRAITHWAITE (*Proc. of the Royal Soc. of Medicine*, Londres, vol. XXVIII, no 2, décembre 1934, p. 148) rentre sans doute dans cette catégorie.

Il s'agissait d'une fillette, qui à quatre ans présentait le poids, la taille, l'aspect général et l'intelligence d'une enfant de dix ans. Les organes génitaux externes étaient considérablement développés, leur configuration générale était celle des organes féminins ; mais le clitoris était très développé, d'aspect pénien, et il n'existait pas trace de vagin. Les poils pubiens, très fournis, existaient depuis l'âge de deux ans. Un toucher rectal, combiné avec un cathétérisme vésical, permit de reconnaître l'existence d'une masse pelvienne que l'auteur estime devoir être l'utérus ; il n'existait pas trace de prostate.

Le reste de l'examen fut normal, y compris une radiographie du crâne.

L'auteur pense que ces troubles sont liés à un adénome de la corticalité surrénale, d'origine congénitale, mais ne peut naturellement en apporter la preuve.

P. BAIZE.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA SÉDIMENTATION SANGUINE

(Quatrième mémoire)

MÉTHODES DE LA SÉDIMENTATION SANGUINE

(Suite)

PAR

le Dr AV. IV. RAPONSKY
Hématologiste,
Assistant à la Faculté de médecine de Lyon.

III. — Conclusions sur les macro-méthodes et micro-méthodes de sédimentation sanguine.

Voici décrites, très brièvement d'ailleurs, les macro et micro-méthodes de sédimentation sanguine les plus couramment employées.

Nous avons vu que chacune présente, à côté d'avantages incontestables, des inconvénients très grands, parfois même insurmontables.

Les *méthodes de macro-sédimentation* ont l'avantage appréciable de fournir une grande quantité de sang permettant au biologiste d'élargir le champ de son expérience. Mais ce même avantage devient vite un inconvénient dès que l'expérimentateur veut multiplier le nombre des expériences *sur le même sujet*. Il est, en effet, pratiquement impossible de soumettre un malade à des ponctions veineuses très rapprochées, tandis que l'on peut sans inconvénient faire plusieurs piqûres au doigt, dans les méthodes de micro-sédimentation.

D'autre part, la difficulté de la ponction veineuse, impossible même chez certains petits enfants, vieillards et, en général, chez des personnes à veines difficiles à trouver — cas rares, reconnaissons-le, — la modification du sang et, par conséquent, de la vitesse de sédimentation, — modification due à la striction du bras par l'emploi du garrot, — sont des inconvénients graves et insurmontables, *qu'aucune perfection d'une macro-méthode n'est en mesure d'éviter*.

Par contre, la plupart des inconvénients qu'on reproche aux *micro-méthodes* (sang capillaire, par exemple), tout en restant réels, sont si insignifiants qu'ils sont *cliniquement très négligeables*. Il y en a cependant un certain nombre qui doivent retenir sérieusement notre attention.

Aucune des micro-méthodes que nous venons d'analyser ne donne la possibilité à l'opérateur d'empêcher la *coagulation partielle* du sang sortant de l'orifice créé par la piqûre de la pulpe digitale, ni d'obtenir une *homogénéisation complète* du sang avec l'anticoagulant, ni enfin d'effectuer une *lecture automatique et rapide* des résultats de la sédimentation sanguine.

A ces inconvénients de l'une ou de l'autre méthode-type, il convient d'ajouter un inconvénient non moins grave, commun aux macro et aux micro-méthodes. Nous voulons parler des *grandes variations de la longueur et du calibre des sédimentimètres* employés dans les diverses méthodes. Chaque auteur, qui a cru devoir proposer une nouvelle méthode ou une variante d'une technique déjà existante, a préconisé, en effet, un sédimentimètre de longueur et de calibre tout à fait arbitraires, sans se baser sur une expérimentation préalable qui devrait être pourtant, il nous semble, à la base de toute innovation scientifique. Ainsi, on possède aujourd'hui une dizaine de méthodes de sédimentation sanguine à sédimentimètres si différents les uns des autres par leur longueur et leur calibre, qu'*une comparaison utile n'est guère possible entre les résultats obtenus* par les différents auteurs qui se sont occupés de la question.

Par de multiples expériences, nous avons démontré d'une façon mathématique et irréfutable que, parmi les multiples facteurs exogènes et endogènes susceptibles de modifier la vitesse de la sédimentation sanguine (1) et le pourcentage de cette vitesse (2), le calibre et la longueur du sédimentimètre sont des facteurs de premier ordre. Nous avons établi en effet que *le pourcentage de la vitesse de la sédimention sanguine est fonction du calibre et surtout de la longueur du tube employé*, sans parler de sa forme et de sa position qui ont également une très grande influence sur la vitesse de la chute des éléments figurés (3).

L'interprétation des résultats le plus souvent contradictoires est rendue difficile par cette grande diversité des méthodes, d'une part, et l'ensemble des inconvénients et difficultés d'application de ces méthodes, d'autre part : ce qui contribue certainement à diminuer le premier

(1) AV. IV. RAPONSKY, La sédimentation sanguine, phénomène colloïdal. Une nouvelle théorie du mécanisme de la sédimentation sanguine (*Gazette des hôpitaux*, 107e année, no 79, 3 octobre 1934, p. 1393-1398, et no 81, 10 octobre 1934, p. 1430-1347).

(2) Nombre d'auteurs commettent l'erreur de confondre souvent vitesse de sédimentation et pourcentage de la vitesse de sédimentation sanguine. Précisions une fois pour toutes que la vitesse de sédimentation est le *chemin parcouru* par les éléments figurés du sang vers le fond du récipient, c'est-à-dire la longueur de la première couche (le plasma) détachée *en un temps déterminé* ; tandis que le pourcentage de la vitesse de la sédimentation sanguine est *cent fois le rapport* entre la vitesse elle-même et la colonne totale du sang.

(3) *Loc. cit.* (Troisième mémoire).

enthousiasme et à inspirer aux cliniciens quelque scepticisme, voire quelque méfiance à l'égard des renseignements fournis par la sédimentation sanguine.

On voit que, en définitive, malgré le nombre déjà respectable des procédés, — peut-être à cause de cette multitude et de cette diversité, — il n'y a aucune méthode qui réponde d'une façon satisfaisante aux desiderata de simplicité, de rapidité et d'exactitude que tout praticien est en droit de demander aux méthodes de laboratoire.

C'est pour combler cette lácune de l'*hémosédimentologie* (1) que, tenant compte des vœux du clinicien, d'une part, et de tous les inconvénients propres aux macro et aux micro-méthodes, d'autre part, nous avons cherché à notre tour à mettre sur pied une méthode de micro-sédimentation telle qu'elle puisse répondre à la fois aux desiderata exprimés par le clinicien et posséder tous les avantages des diverses macro et micro-méthodes sans en avoir aucun des inconvénients.

Cette nouvelle méthode de micro-sédimentation sanguine ayant déjà fait l'objet d'un mémoire important (2), nous nous contenterons ici d'en donner un résumé succinct, après quoi nous résumerons dans deux tableaux toutes les méthodes que nous avons étudiées et expérimentées, et enfin nous en tirerons une conclusion générale.

IV. — Une nouvelle méthode de micro-sédimentation sanguine.

A. **Matériel.** — 1° Une pipette-mélangeur de Potain au dixième (3) ;

2° Ampoules scellées et stérilisées contenant 3 à 5 centimètres cubes d'une solution de citrate trisodique à 30 p. 100 ;

3° Plusieurs tubes gradués en Pyrex, que nous nommerons *sédimentimètres*, à paroi intérieure rigoureusement lisse, à diamètre intérieur de 1 à $1^{mm},5$ et dont la longueur correspond à la hauteur intérieure du cadre décrit plus loin, soit 200 milli mètres. Les extrémités de ces sédimentimètres seront bien rodées ;

4° Cadre spécial en bois ou en métal, destiné à recevoir les tubes remplis de sang citraté ;

5° Un godet en porcelaine, rigoureusement propre et sec ;

6° Un tuyau en caoutchouc adapté à la pipette, permettant d'aspirer et de refouler la solution citratée et le sang ;

7° Une lancette automatique du type Franck-Bensaude, ou un vaccinostyle ;

8° Alcool à 95°, éther à 65°, coton hydrophile et papier-filtre, pour essuyage du doigt.

a. **Description du cadre.** — La pipette et les autres objets notés sous les numéros 2, 5, 6 et 7, n'ont pas à être décrits. Nous ne nous arrêterons donc qu'à la description du cadre et de son graphique, et du sédimentimètre.

Le cadre proprement dit est constitué par quatre planchettes. Les deux planchettes verticales ont 225 millimètres de long, 33 millimètres de large et 7 millimètres d'épaisseur. Les planchettes horizontales ont une longueur de 200 millimètres et 40 millimètres de largeur ; la planchette supérieure a 10 millimètres d'épaisseur; la planchette inférieure, qui sert de support, a 20 millimètres d'épaisseur.

Le carton portant la graduation devant être placé à l'arrière du cadre, il est nécessaire que les planchettes supérieure et inférieure portent chacune une rainure large de 2 millimètres et profonde de 5 millimètres dans la partie qui déborde en arrière les deux planchettes verticales. Le carton, une fois glissé dans ces rainures, s'appliquera contre l'épaisseur des planchettes latérales. De plus, la planchette inférieure porte, en avant de cette première rainure, à une distance de 2 millimètres, une seconde rainure large et profonde (largeur 15 millimètres, profondeur 5 millimètres), dans laquelle est engagée une bande de caoutchouc-éponge de mêmes dimensions. Sur cette bande, reposeront les extrémités inférieures des sédimentimètres qui seront maintenus *rigoureusement verticaux* par une butée pratiquée dans la planchette supérieure, cette butée étant constituée par un épaississement de la planchette dans sa partie arrière, à 7 millimètres en avant de la rainure.

Pour que les tubes soient rigoureusement verticaux, condition expresse de résultats exacts, la planchette supérieure du cadre est munie d'un double niveau à bulle d'air qui permet d'obtenir la verticalité du cadre.

b. **Le graphique,** fait sur carton mince, porte

(1) *Hémosédimentologie* (de αἷμα = saug, *sedimentum* = sédimeut, λογὸς = étude) : étude de la sédimentation sanguine. Nous avons introduit ce néologisme dans notre ouvrage sur la sédimentation sanguine (Dr AV. IV. RAPONSKY, La sédimentation sanguine, phénomène colloïdal. Une nouvelle méthode de micro-sédimentation sanguine. 1 vol. in-8°, avec 18 fig., 23 tableaux et 6 planches hors texte, 284 p. Imprimerie Léon Sézanne, Lyon, 1934), pour désigner l'ensemble des études sur la sédimentation sanguine qui, par le fait de son évolution et de son application dans la biologie et la clinique, prend l'importance d'une véritable science, branche de l'*hématologie*.

(2) *Lot. cit.* (Premier mémoire).

(3) Signalons que les pipettes-mélangeurs de Potain au dixième n'ont pas toutes la même capacité, tout en garantissant un rapport constant du mélange. Pour la sédimentation sanguine, il en faut choisir une à capacité aussi grande que possible.

sept lignes verticales destinées à orienter verticalement les tubes, et des lignes obliques portant la graduation qui permettra la *lecture automatique et immédiate des résultats.*

Soit un rectangle ABCD, représentant le carton de 250 millimètres de large et 209 millimètres de haut sur lequel nous devons tracer notre graphique. AB est le bord supérieur du rectangle, CD le bord inférieur. Isolons d'abord la base DC par une parallèle *ac* tracée à 3 millimètres de DC, ce rectangle *dc*CD étant destiné à pénétrer dans la rainure inférieure.

Il nous reste donc le rectangle AB*dc*. Marquons par un point E les 7 dixièmes inférieurs du côté vertical BC (à droite), par un autre point F les 8 dixièmes inférieurs du côté vertical AD (à gauche). Nous obtenons ainsi une ligne oblique formant avec *dc* les deux côtés non parallèles d'un trapèze dont E*c* et F*d* sont les côtés parallèles. Divisons chacun de ces côtés parallèles en 20 parties égales et joignons chaque point d'un des côtés à chaque point correspondant du côté opposé. Nous obtenons ainsi vingt trapèzes inégaux.

Partant du milieu de DC, traçons une ligne verticale GH et inscrivons successivement dans les angles formés par les intersections de la verticale GH avec chacune des obliques, à droite et au-dessus de chaque ligne, de haut en bas, les chiffres 0, 5, 10, 15, ... 85, 90, 95, 100. Traçons encore de part et d'autre de la verticale GH et à égale distance les unes des autres six autres verticales.

Le graphique ainsi construit est glissé dans les deux rainures du cadre, qui est maintenant prêt à recevoir les sédimentimètres.

c. **Sédimentimètres.** — La pratique nous enseigne qu'il n'est pas toujours très facile, surtout pour les débutants, de maintenir le mélange sang-anticoagulant jusqu'à un niveau préalablement déterminé. Pour vaincre cette difficulté, nous avons construit le graphique avec ses lignes obliques que nous venons de décrire.

Cependant, pour arriver à une précision plus grande dans les résultats de la sédimentation, nous avons porté sur les tubes eux-mêmes une graduation de 100 divisions égales, dont la dernière, 100, est placée à l'extrémité inférieure du tube. Cette graduation est faite sur une longueur de 150 millimètres. Chaque division sera ainsi égale à $1^{mm},5$. Le tube ainsi gradué porte de haut en bas les chiffres 0, 5, 10, 15, 20, ... 80, 85, 90, 95, 100.

B. **Technique.** — Elle comporte sept temps : *nettoyage du doigt à piquer, rinçage de la pipette-mélangeur de Potain, piqûre du doigt, mouillage du doigt et remplissage de la pipette, homogénéisation du mélange sang-citrate, remplissage et mise en place des tubes, lecture et enregistrement des résultats.*

Les six premiers temps se succèdent sans interruption, les manœuvres étant liées.

Contentons-nous ici de donner de la technique un résumé très succinct, renvoyant le lecteur à notre mémoire déjà publié (1) pour les très importants détails concernant chaque temps de la technique.

Résumé de la technique. — Disposer convenablement le matériel. Se placer de préférence du côté gauche du sujet (au lit du malade ou devant la table de travail). Nettoyer et sécher le doigt à piquer avec de l'éther pur. Par aspiration et refoulement, rincer deux fois la pipette-mélangeur de Potain et la remplir avec la solution de citrate trisodique à 30 p. 100, jusqu'à la première division 1. Piquer le doigt avec une lancette type Franck-Bensaude ou, à défaut, avec un simple vaccinostyle. Mouiller avec l'extrémité inférieure de la pipette, par mouvements circulaires, l'endroit de la piqûre avec la solution citratée, suivant une tache de diamètre 10 millimètres environ. Remplir de sang jusqu'à la division 11 la pipette inclinée à 45°, en prenant la précaution de ne pas y laisser pénétrer de bulles d'air. Enlever le tube de caoutchouc, agiter très vivement la pipette une vingtaine de fois. Rejeter la première goutte de sang citraté. Mettre bout à bout la pipette et le sédimentimètre. Faire entrer l'extrémité inférieure de la pipette dans l'extrémité supérieure du tube. Incliner bien les deux objets ainsi accouplés et laisser s'écouler le sang citraté de la pipette dans le tube. Redresser tube et pipette et les séparer. Tenir horizontalement dans la main gauche le tube rempli. Boucher avec l'index droit le bout qui n'a pas été au contact de la pipette. Mettre le tube plein *verticalement* au repos sur le cadre, en s'efforçant de maintenir la colonne de sang au zéro de la graduation du sédimentimètre. Par glissement du graphique, ou *à l'aide de la graduation du tube,* lire le pourcentage de la vitesse de la sédimentation au bout de trente minutes, d'une heure, pour la sédimentation horaire, et au bout de vingt-quatre heures en général pour la sédimentation totale.

Temps nécessaire pour effectuer les six premiers temps de la technique : *deux à quatre minutes.*

En conclusion, la nouvelle méthode de micro-sédimentation sanguine que nous venons de résu-

(1) *Loc. cit.* (Premier mémoire).

mer réunit tous les avantages de *simplicité, rapidité et exactitude*, sans offrir les inconvénients des diverses macro et micro-méthodes que nous avons passées en revue.

Elle n'exige pas une instrumentation compliquée, ni encombrante, non plus qu'une ponction veineuse parfois difficile à réaliser. Par une simple piqûre au doigt, elle permet d'opérer très vite, de faire les réactions en série et très rapprochées les unes des autres, d'avoir un sang artériel non modifié, contrairement aux méthodes de macro-sédimentation, où l'emploi du garrot avec tous ses inconvénients est presque inévitable. Introduisant dans la technique la pipette-mélangeur de Potain au dixième, *introduction qui, à notre avis, constitue le point saillant de l'originalité de notre méthode* et évitant complètement l'usage de récipients intermédiaires, la nouvelle méthode de micro-sédimentation sanguine nous permet de réaliser un *mélange de sang-citrate parfaitement homogène*, élément le plus important pour l'évolution normale de la chute globulaire.

L'emploi d'un tube gradué et d'un graphique permet une *lecture automatique* d'autant plus facile et exacte qu'elle est faite sur une colonne de 150 millimètres environ de sang citraté. L'introduction de ce graphique permet d'éviter ainsi de longs calculs, comme c'est le cas dans les méthodes Césari, Césari-Gilbert et Césari-Cordier, Edhem, Langer-Schmidt, par exemple.

Enfin, par sa simplicité et sa rapidité de pratique, cette nouvelle méthode permet de pratiquer les autres tests sanguins (valeur globulaire, formules leucocytaire et d'Arneth, etc.) simultanément avec la sédimentation, n'exigeant pour l'ensemble de toutes les opérations qu'une dizaine de minutes.

V. — Résultats comparatifs des diverses méthodes.

Maintenant que nous avons analysé les différentes méthodes le plus couramment employées, montré leurs avantages et leurs inconvénients et résumé brièvement la nouvelle méthode de micro-sédimentation sanguine que nous appliquons depuis trois ans, en indiquant ses avantages sur toutes les autres macro et micro-méthodes, il convient de faire une étude comparative de toutes ces méthodes. Cette étude, nous allons la faire dans deux tableaux qui vont suivre.

Dans le premier tableau, nous résumons le matériel des diverses méthodes, l'anticoagulant employé dans chaque technique, le rapport sang-anticoagulant, le mode de calcul et de lecture, les chiffres moyens chez l'homme normal d'après l'auteur de chaque méthode correspondante, et enfin ce que nous appelons *indice de pourcentage* en millimètres, pour chaque technique.

Le deuxième tableau résumera les résultats que donne chaque méthode avec des anticoagulants de nature et de concentration différentes.

Avant de présenter et analyser ces deux tableaux, rappelons les grandes lignes des principes que nous avons observés dans l'étude des diverses méthodes de sédimentation globulaire.

Afin d'avoir du sang en quantité suffisante pour remplir tous les tubes et pipettes des techniques à étudier comparativement, nous avons pratiqué sur le même sujet autant de ponctions veineuses que d'expériences à faire. Nous avons utilisé une grosse seringue sèche et stérilisée, préalablement rincée avec l'anticoagulant employé et contenant un volume de cet anticoagulant égal au dixième du volume du sang à prélever. Afin d'éviter toute modification du sang due à la striction du bras, nous avons choisi des sujets à veines grosses et saillantes pour faire la ponction *sans l'emploi du garrot*.

Comme anticoagulant, nous avons employé surtout la solution de citrate trisodique à concentration de 3, 5, 10, 15, 20 et 30 p. 100 et quelquefois seulement de l'oxalate neutre de potassium à 5 p. 100, du novarsénobenzol à 10 p. 100 et enfin de l'allochrysine en solution à 10 p. 100 que nous croyons être le premier à proposer pour cet usage (1).

Le sang, mélangé à l'anticoagulant, est versé dans une grosse éprouvette préalablement savonnée, brossée, lavée à l'eau du robinet, puis à l'eau distillée, séchée et stérilisée. Pour achever l'homogénéisation du mélange, nous bouchons l'éprouvette avec le pouce et la retournons avec précaution plusieurs fois de haut en bas et de bas en haut.

Le sang ainsi recueilli et rendu incoagulable est réparti dans chaque tube ou pipette suivant la technique de la méthode correspondante. Puis les tubes sont mis au repos *verticalement*. La lecture est faite au bout de quinze, trente, quarante-cinq, soixante minutes, une heure trente, deux heures, quatre heures, dix heures, vingt-quatre heures. Une dernière lecture est faite pour la sédimentation totale, qui est complète en général au bout de vingt-quatre heures ou davantage.

Les chiffres obtenus par cette lecture sont notés et comparés ensuite.

(1) Av. Iv. Raponský, Incoagulabilité sanguine *in vitro* par les sels d'or (*Gazette des hôpitaux*, 107e année, n° 59, 25 juillet 1934, p. 1071-1072).

La même expérience est reproduite plusieurs fois sur des sangs provenant de sujets différents. Ensuite, on varie les expériences en variant la concentration de l'anticoagulant, puis l'anticoagulant lui-même.

En d'autres termes, nous avons réalisé deux ordres d'expériences : une première série est effectuée en ne variant que la concentration de la solution de l'anticoagulant, celui-ci restant le même ; dans la deuxième série, nous prenons des solutions d'anticoagulants de nature et de concentration variables.

Nous avons choisi ces principes d'expériences pour les raisons suivantes :

D'abord, nous avons le même anticoagulant pour tous les sédimentimètres, et c'est une condition absolument nécessaire pour que les résultats obtenus pour chaque méthode soient comparables. Ensuite, ce procédé nous permet de réaliser trois expériences en une : nous faisons d'une part l'étude comparative entre les diverses méthodes ; nous jugeons d'autre part de la valeur d'un anticoagulant ; enfin, la grande variété des tubes employés dans une même expérience nous permet d'étudier l'influence du calibre et de la hauteur des sédimentimètres sur les modifications de la vitesse de la sédimentation sanguine.

Opérant suivant ces principes et dans ces conditions, nous avons effectué soixante-dix expériences sur des malades différents, — avec comme anticoagulant le citrate trisodique,— dont dix pour chacune des solutions suivantes : 3, 5, 10, 15, 20 p. 100, et vingt pour la solution à 30 p. 100 ; dix expériences furent réalisées avec l'oxalate de soude à 5 p. 100 comme anticoagulant ; vingt expériences avec le novarsénobenzol à 10 p. 100 et vingt avec l'allochrysine à 10 p. 100, soit en tout cent vingt expériences sur chacune des techniques, neuf cent soixante au total. (Les expériences faites avec le citrate trisodique à 3 et 15 p. 100 ne sont pas reproduites sur le tableau II.)

Par chacune des expériences ainsi réalisées, nous avons pu faire l'étude comparative de la nouvelle micro-méthode avec le procédé de Césari, de Césari-Gilbert, Césari-Cordier, Linzenmeyer, Westergren, Balachowsky, Edhem et Langer-Schmidt.



Revenons maintenant à l'exposé et à l'analyse des expériences comparatives sur les diverses méthodes de sédimentation sanguine.

Ces deux tableaux, nous l'avons déjà dit, résument la somme de nos expériences comparatives sur les diverses méthodes de sédimentation globulaire. Ils appellent quelques explications.

Remarques communes aux deux tableaux. — 1° Toutes les prises ont été faites le matin, les sujets étant à jeun et au repos physique et thérapeutique.

2° Nous avons employé pour chaque examen et pour chaque technique deux tubes chaque fois ; c'est-à-dire que, pour chaque expérience suivant une méthode déterminée, pour un sang, une concentration de la solution anticoagulante et un temps donnés, nous avons expérimenté sur deux tubes au lieu d'un.

3° Le diamètre et la hauteur des tubes où s'effectue la sédimentation — diamètre et hauteur variables avec les méthodes — ont été rigoureusement respectés pour toutes les expériences.

4° Toutes les expériences sont faites à Lyon, à une température variant de 18 à 25°.

ANALYSE DU TABLEAU I. — 1° Il représente une expérience comparative avec du sang rendu incoagulable au moyen d'une solution de citrate à 30 p. 100.

Nous avons choisi cette expérience comme type, parce que, au cours de nos recherches sur les anticoagulants, nous avons eu l'impression constante que la solution de citrate trisodique à 30 p. 100 donne de meilleurs résultats ; elle permet d'obtenir un sang incoagulable, se sédimentant avec le moins d'incidents (formation de petits floculats, accrochage, etc.). D'autre part, c'est une solution qui se conserve indéfiniment. Il suffit pour cela que la solution soit répartie dans des ampoules scellées et stérilisées. Mais il faut noter que, une fois l'ampoule ouverte, le citrate ne se conserve bien, en vue de la sédimentation sanguine, que pendant vingt-quatre à quarante-huit heures au maximum.

2° Les grandes modifications dans la hauteur de la colonne de sang sédimentant engendrent une très grande fluctuation de la chute des hématies. *Ces variations sont si grandes qu'il semble qu'elles doivent entraîner la suppression dans la pratique médicale de tout sédimentimètre dont la colonne a une hauteur moindre que* 100 *millimètres.*

Par contre, le diamètre intérieur du tube l'influence très peu : le petit diamètre accélère très légèrement la vitesse de la sédimentation sanguine.

3° *Pour l'étude comparative, la notation de la vitesse de sédimentation en pourcentage, n'étant pas accompagnée de la longueur du sédimentimètre, ne*

TABLEAU I

Étude comparative des diverses méthodes de sédimentation sanguine chez l'homme normal.

MÉTHODE DE :	SERINGUE de centimètres cubes.	COLONNE du sang incoagulable (en m/m). Hauteur.	Diamètre intérieur.	ANTICOAGULANT.	RAPPORT sang-anticoagulant.	LECTURE faite au bout de :	DÉCIMÈTRE, tube gradué ou graphique pour la lecture.	FORMULE pour le calcul de la vitesse de la sédimentation.	VITESSE de sédimentation chez l'homme normal, d'après l'auteur. Horaire.	Totale.	INDICE de pourcentage en m/m.	VITESSE de sédimentation chez l'homme normal (citrate trisodique à 30 %) en %. Horaire.	Totale.
Langer-Schmidt (1926).	—	33	2	Citrate de soude 5 p. 100.	4 : 1	30′ et 60′.	Décimètre en millimètres.	$\frac{h^1+\frac{h^2}{2}}{2}$ où h^1 = m/m en 30′. h^2 = m/m en 60′.	1 à 3 m/m.	?	3	12	45
Césari-Gilbert (1923).	10	50	8	Sulfarsénol 10 p. 100.	9 : 1	5′, 10′, 15′… 60′.	Graphique.	10 divisions de 5 millimètres.	3,9 m/m.	?	2	8	52
Césari-Cordier (1924).	2	50	8	Citrate de soude 3,8 p. 100.	9 : 1	1 heure. 24 heures.	Décimètre en millimètres.	Formule Césari où $H^2 = h$ = sédim. en 1 h. $H^t = H$ = sédim. en 24 h.	7 %.	50	2	8	52
Linzenmeyer (1924).	2	60	5	Citrate de soude 5 p. 100.	8 : 2	Temps pour atteindre le trait 18 : 250′ en moyenne.	Décimètre en millimètres.	—	? (250′).	?	$\frac{5}{3}$	6,6	50
Edhem (1931).	2	65	6	Citrate de soude 5 p. 100.	32 : 8	1 heure. 24 heures.	40 divisions de 1mm,5.	$\frac{P}{P^1}$ où P = sédiment. en 1 h. P^1 = sédiment. en 24 h.	?	?	$\frac{10}{6,5}$	6,4	50
Balachowsky (1923).	—	100	1	Sulfarsénol 10 p. 100.	?	1 heure. 24 heures.	Tube gradué.	—	?	? (30 à 60)	1	6,4	45
Raponsky (1932).	—	150	de 1 à 1,5	Citrate de soude 30 p. 100.	10 : 1	30 minutes. 1 heure. 24 heures.	Tube gradué ou graphique.	Lecture automatique grâce au sédimentimètre gradué ou au graphique.	1 à 5 %.	30 à 50	$\frac{2}{3}$	4,3	40
Césari (1913).	10	200	8	Fluorure de soude 3 p. 100.	9 : 1	30 minutes. 1 heure. 24 heures.	Décimètre en millimètres.	$\frac{H^2 \times 100}{H^t}$ où H^2 = sédimentat. en 24 heures. H^t = colonne totale.	?	30 à 40	$\frac{1}{2}$	3,2	38
Westergren (1924).	2	200	2,5	Citrate de soude 3,7 p. 100.	8 : 2	1 heure. 2 heures. 24 heures.	Décimètre en millimètres.	—	1 à 3 %.	73 m/m	$\frac{1}{2}$	3,8	41

Ce tableau représente le résumé du matériel des diverses méthodes, l'anticoagulant employé dans chaque technique, le rapport sang-anticoagulant, le mode de calcul et de lecture, les chiffres moyens chez l'homme normal donnés par les auteurs eux-mêmes.

Dans l'avant-dernière colonne est inscrit l'*indice de pourcentage* en millim. pour chaque méthode. *Exemple :* 2 millim. veut dire qu'une sédimentation de 20 p. 100 correspond à une colonne de plasma égale à 20 : 2 = 10 millim. et réciproquement, une colonne de 40 millim. correspond à 10 × 2 = 20 p. 100 de sédimentation. Pour un indice de 2 (méthode Césari-Gilbert), 3 millim. de colonne correspondent à 3 × 2 = 6 p. 100 de sédimentation, et réciproquement, 6 p. 100 de sédimentation correspondent à 6 : 2 = 3 millim. La dernière colonne représente les vitesses de sédimentations horaire et totale exprimées en pourcentage chez l'homme normal. Ces chiffres ont été obtenus en opérant avec le même sang citraté (citrate trisodique à 30 p. 100), suivant les principes exposés dans ce travail.

signifie rien, car, suivant que la colonne totale de sang incoagulable sera plus ou moins haute, le pourcentage de la vitesse sera inversement moins ou plus grand, celui-ci étant cent fois le rapport du plasma à la hauteur totale de la colonne du sang.

Il est donc absolument nécessaire, pour que les résultats donnés par les divers auteurs puissent être profitablement étudiés, que la notation de ces résultats porte deux chiffres, à savoir : le pourcentage de la vitesse de sédimentation sanguine et la longueur du sédimentimètre employé.

4° Nous avons calculé pour chaque technique la mesure en millimètres d'une unité p. 100, c'est-à-dire 1 p. 100, que nous appellerons *indice de pourcentage*. L'indice obtenu pour chaque technique est consigné dans l'avant-dernière colonne. On y voit que, moins la colonne du sang à sédimenter est longue, plus grand est l'indice de pourcentage. Expliquons-nous. Pour cela, prenons deux méthodes, celle de Césari et celle de Langer-Schmidt, par exemple. L'indice de pourcentage est 1/2 pour la première et pour la deuxième 3. Cela signifie que, pour avoir une sédimentation pour un temps donné de 1 p. 100, les hématies doivent parcourir 2 millimètres dans le premier cas et un tiers de millimètre seulement dans le deuxième cas. En d'autres termes, on a à mesurer 2 millimètres dans le premier cas et un tiers de millimètre seulement dans le deuxième cas pour une sédimentation de 1 p. 100 dans les deux cas, et réciproquement. On saisit immédiatement le grand intérêt d'avoir de grandes colonnes de sang citraté pour l'étude de la vitesse de sédimentation : il est beaucoup plus facile, en effet, d'apprécier 2 millimètres qu'un tiers de millimètre.

De cette comparaison, nous pouvons tirer la conclusion suivante : *Les méthodes à petites colonnes de sang à sédimenter doivent être rejetées à cause de la grande difficulté de lecture avec toutes ses causes d'erreurs. Et cette lecture est d'autant plus difficile que le tube a un plus grand diamètre intérieur.* Nous défions quiconque de définir la sédimentation 1 p. 100 dans la méthode de Langer-Schmidt, et même de Césari-Cordier, pour la simple raison qu'il est *absolument impossible* d'apprécier une colonne de plasma égale à un tiers de millimètre dans le premier cas et à 8 dixièmes dans le second. Par contre, dans les deux méthodes de Césari et de Westergren, et dans la nouvelle, pour 1 p. 100 nous aurons à mesurer respectivement 2 millimètres, 2 millimètres et $1^{mm},5$. Il est superflu d'insister davantage. De ce point de vue, les meilleures méthodes sont celles qui nous offrent la plus grande colonne de plasma. Remarquons en dernier lieu que, des neuf méthodes, il y en a trois seulement (Césari, Westergren et la nouvelle) qui aient l'indice de pourcentage inférieur à 1.

Enfin, les divers auteurs prenant des formules différentes, parfois même paradoxales (Edhem), et pratiquant la lecture à des temps différents, ont obtenu des chiffres qui sont absolument incomparables. Ainsi, par exemple, Edhem nous dit que la vitesse de la sédimentation moyenne est de 10 à 20 p. 100 chez l'homme normal. Pour obtenir ce chiffre, au lieu d'établir le rapport entre la colonne de plasma en une heure et la colonne totale de sang, et multiplier par 100, il fait le rapport entre la colonne de plasma en une heure et la colonne de plasma (au lieu de la colonne totale de sang) en vingt-quatre heures et multiplie par 100. Ceci explique qu'il obtienne un chiffre de pourcentage très élevé.

Analyse du tableau II. — Ce tableau résume les moyennes globales des chiffres obtenus dans nos expériences dans l'étude comparative des diverses méthodes de macro et microsédimentation sanguine chez l'homme normal. Toutes ces expériences ont été effectuées sur un sang donné, avec des techniques données et avec des anticoagulants de nature et de concentration déterminées.

Nous avons noté successivement dans ce tableau pour chaque méthode : la colonne de sang incoagulable en millimètres avec sa hauteur, son diamètre et son indice de pourcentage ; l'anticoagulant et la vitesse de la sédimentation globulaire et son pourcentage, évalués au bout de quinze, trente, quarante-cinq, soixante minutes, une heure trente, deux heures, quatre heures, dix heures, vingt-quatre heures. Dans une dernière colonne, nous présentons la durée de la sédimentation totale, sa valeur en millimètres et son pourcentage.

L'ordre que nous avons choisi dans l'énumération des méthodes est celui de la hauteur croissante de leur colonne de sang-anticoagulant.

Ce tableau appelle plusieurs remarques importantes ; nous ne nous arrêterons que sur quelques-unes.

1° De même que la vitesse de la sédimentation des éléments figurés, le pourcentage de cette vitesse varie très régulièrement avec les modifications apportées au calibre et surtout à la hauteur du sédimentimètre ;

2° La vitesse de la sédimentation chez l'homme, sensiblement égale dans tout sédimentimètre,

TABLEAU II

Étude comparative des diverses méthodes de sédimentation sanguine chez l'homme normal.

MÉTHODES.	COLONNE DU SANG incoagulable (en millimètres).			ANTICOAGULANT.	SÉDIMENTATION SANGUINE AU BOUT DE : 15 min.		30 min.		45 min.		60 min.		1 h. 30.		2 h.		4 h.		10 h.		24 h.		SÉDIMENTATION totale.		
	Haut.	Diamèt.	Indice.		m/m	%	m/m	%	m/m	%	m/m	%	m/m	%	m/m	%	m/m	%	m/m	%	m/m	%	Après (heures)	m/m	%
Langer-Schmidt	33	2	3	Citrate trisodique à 5 %	0,9	2,7	1,8	4,4	3,4	10,2	3,8	11,4	6,9	20,7	8,8	26,4	10,8	32,4	14,5	43,5	—	—	10	15	45
Césari-Gilbert	50	8	2		0,9	1,8	1,8	3,6	3,4	6,8	3,8	7,6	7,8	15,6	11,6	23,2	15	30	19	38	22	44	20	25	50
Césari-Cordier	50	8	2		0,9	1,8	1,8	3,6	3,4	6,8	3,8	7,6	7,8	15,6	11,6	23,2	15	30	19	38	22	44	20	25	50
Linzenmeyer	60	5	5/3		0,9	1,5	1,8	3	3,4	5,6	3,8	6,6	7,8	13	12,6	21	18	30	23	38,7	25,5	42,1	22	28,5	47,5
Edhem	65	6	10/6,5		0,9	1,4	1,8	2,7	3,4	5,2	3,8	6	7,8	12	12,6	20	19	29,2	24	37	25,5	39,2	22	29,5	45
Balachowsky	100	1	1		0,9	0,9	1,8	1,8	5	5	6,1	6,1	10,5	10,5	13,5	13,5	20	20	29	29	38	38	24	43,5	43,8
Raponsky	150	de 1 à 1,5	2/3		0,9	0,6	1,8	1,2	5	3,3	6,1	4,1	10,5	7	14,5	9,7	22	14,7	38	26	51	34	34	57	38
Césari	200	8	1/2		0,9	0,5	1,8	0,9	5	2,5	6,1	3,1	12,5	6,3	15	7,5	30	15	48	24	62	31	48	73	36,5
Westergren	200	2,5	1/2		0,9	0,5	1,8	0,9	6	3	7	3,5	13	6,5	16	8	32	16	50	25	64	32	48	76	38
Langer-Schmidt	33	2	3	Citrate trisodique à 10 %	0,9	2,7	1,8	4,4	3,4	10,2	3,9	11,7	6,9	20,7	8,8	26,4	9,8	29,4	14,5	43,5	—	—	10	15	45
Césari-Gilbert	50	8	2		0,9	1,8	1.8	3,6	3,4	6,8	3,9	7,8	7,8	15,6	11,6	23,2	16,5	33	19	38	22	44	20	25	50
Césari-Cordier	50	8	2		0,9	1,8	1,8	3,6	3,4	6,8	3,9	7,8	7,8	15,6	11,6	23,2	16,5	33	19	38	22	44	20	25	50
Linzenmeyer	60	5	5/3		0,9	1,5	1,8	3	3,4	5,6	3,9	6,5	7,8	13	12,6	21	18,5	30,8	23	38,7	25,5	42,1	22	29	47,9
Edhem	65	6	10/6,5		0,9	1,4	1,8	2,7	3,4	5,2	3,9	6	7,8	12	12,6	20	19,6	30	24	37	25,5	39,2	22	30	46
Balachowsky	100	1	1		0,9	0,9	1,8	1,8	5	5	6,2	6,2	10,5	10,5	13,5	13,5	20	20	29	29	38	38	24	44	44
Raponsky	150	de 1 à 1,5	2/3		0,9	0,6	1,8	1,2	5	3,3	6,2	4,1	10,5	7	14,5	9,7	23	15,3	38	26	51	34	34	58	38,7
Césari	200	8	1/2		0,9	0,5	1,8	0,9	5	2,5	6,2	3,1	12,5	6,3	15	7,5	30	15	48	24	62	31	48	74	37
Westergren	200	2,5	1/2		0,9	0,5	1,8	0,9	6	3	7	3,5	13	6,5	16	8	32	16	50	25	64	32	48	76	38
Langer-Schmidt	33	2	3	Citrate trisodique à 20 %	1	3	1,8	4,4	3,5	10,5	3,9	11,7	7	21	9	27	9,8	29,4	15	45	—	—	10	15	45
Césari-Gilbert	50	8	2		1	2	1,8	3,6	3,5	7	3,9	7,8	8	16	12	24	16,5	33	20	40	22	44	20	25	50
Césari-Cordier	50	8	2		1	2	1,8	3,6	3,5	7	3,9	7,8	8	16	12	24	16,5	33	20	40	22	44	20	25	50
Linzenmeyer	60	5	5/3		1	1,6	1,8	3	3,5	6	3,9	6,5	8	14,3	13	21,6	18,5	30,8	24	40	26	43,3	22	29	47,9
Edhem	65	6	10/6,5		1	1,5	1,8	2,7	3,5	5,8	3,9	6	8	14	13	21	19,6	30	35	38,7	26	40	22	30	46
Balachowsky	100	1	1		1	1	1,8	1,8	5,2	5,2	6,2	6,2	11	11	14	14	20	20	30	30	38	38	24	44	44
Raponsky	150	de 1 à 1,5	2/3		1	0,7	1,8	1,2	5,2	3,4	6,2	4,1	11	7,3	15	10	23	15,3	40	26,6	52	34,7	34	58	38,7
Césari	200	8	1/2		1	0,5	1,8	0,9	5,2	2,6	6,2	3,1	13	6,5	16	8	30	15	50	25	64	32	48	74	37
Westergren	200	2,5	1/2		1	0,5	1,8	0,9	6,4	3,2	7	3,5	14	7	18	9	32	16	52	26	68	34	48	80	40
Langer-Schmidt	33	2	3	Citrate trisodique à 30 %	1	3	2	6	3,5	10,5	4	12	7	21	9	27	10	30	15	45	—	—	10	15	45
Césari-Gilbert	50	8	2		1	2	2	4	3,5	7	4	8	8	16	12	24	16	32	20	40	23	46	20	26	52
Césari-Cordier	50	8	2		1	2	2	4	3,5	7	4	8	8	16	12	24	16	32	20	40	23	46	20	26	52
Linzenmeyer	60	5	5/3		1	1,6	2	3,3	3,5	6	4	6,6	8	14,3	13	21,6	19	31,6	24	40	27	45	22	30	50
Edhem	65	6	10/6,5		1	1,5	2	3,2	3,5	5,8	4	6,4	8	14	13	21	20	30	25	38,7	27	43,6	22	31	50
Balachowsky	100	1	1		1	1	2	2	5,2	5,2	6,4	6,4	11	11	14	14	21	21	30	30	40	40	24	45	45
Raponsky	150	de 1 à 1,5	2/3		1	0,7	2	1,3	5,2	3,4	6,4	4,3	11	7,3	15	10	24	16	40	26,6	54	36	34	60	40
Césari	200	8	1/2		1	0,5	2	1	5,2	2,6	6,4	3,2	13	6,5	16	8	32	16	50	25	66	33	48	76	38
Westergren	200	2,5	1/2		1	0,5	2	1	6,4	3,2	7,6	3,8	14	7	18	9	34	17	52	26	69	34,5	48	82	41
Langer-Schmidt	33	2	3	Novarsénobenzol à 10 %	1	3	2	6	3,5	10,5	4	12	7	21	9	27	9,9	28,7	15	45	—	—	10	15	45
Césari-Gilbert	50	8	2		1	2	2	4	3,5	7	3,9	7,8	8	16	12	24	15,9	31,8	20	40	22	44	20	25	50
Césari-Cordier	50	8	2		1	2	2	4	3,5	7	3,9	7,8	8	16	12	24	15,9	31,8	20	40	22	44	20	25	50
Linzenmeyer	60	5	5/3		1	1,6	2	3,3	3,5	6	3,9	6,5	8	14,3	13	21,6	18,8	31,3	24	40	26	43,3	22	30	50
Edhem	65	6	10/65,		1	1,5	2	3,2	3,5	5,8	3,9	6,3	8	14	13	21	19,8	30,5	25	38,7	26	40	22	31	47,4
Balachowsky	100	1	1		1	1	2	2	5,2	5,2	6,2	6,2	11	11	14	14	20	20	30	30	39	39	24	44	44
Raponsky	150	de 1 à 1,5	2/3		1	0,7	2	1,3	5,2	3,4	6,2	4,1	11	7,3	15	10	23	15,3	40	26,6	53	35,3	34	59	39,3
Césari	200	8	1/2		1	0,5	2	1	5,2	2,6	6,2	3,1	13	6,5	16	8	31	15,5	50	25	65	32,5	48	74	37
Westergren	200	2,5	1/2		1	0,5	2	1	6,4	3,2	7	3,5	14	7	18	9	34	16,5	52	26	70	35	48	80	40
Langer-Schmidt	33	2	3	Allochrysine à 10 %	1	3	2,1	6,3	3,5	10,7	4,1	12,3	7	21	9	27	10	30	15	45	—	—	10	15,2	45,6
Césari-Gilbert	50	8	2		1	2	2,1	4,2	3,5	7	4,2	8,4	8	16	12,2	24,4	16	32	20	40	24	48	20	26,5	53.
Césari-Cordier	50	8	2		1	2	2,1	4,2	3,5	7	4,2	8,4	8	16	12,2	24,4	16	32	20	40	24	48	20	26,5	53
Linzenmeyer	60	5	5/3		1	1,6	2,1	3,5	3,5	6	4,2	7	8	14,3	13,2	22	19	31,6	24	40	28	47	22	31	51,7
Edhem	65	6	10/6,5		1	1,5	2,1	3,3	3,5	5,8	4,2	6,4	8	14	13,3	24	20	30	25	38,7	29	44,6	22	32	50
Balachowsky	100	1	1		1	1	2,1	2,1	5,2	5,2	6,4	6,4	11	11	14,3	14,3	21	21	30	30	42	42	24	47	47
Raponsky	150	de 1 à 1,5	2/3		1	0,7	2,1	1,4	5,2	3,4	6,8	4,5	11	7,3	15,4	10,3	24	16	40	26,6	58	39	34	64	42,6
Césari	200	8	1/2		1	0,5	2,1	1	5,2	2,6	6,8	3,4	13	6,5	16,4	8,2	32	16	50	25	70	35	48	80	40
Westergren	200	2,5	1/2		1	0,5	2,1	1	6,4	2,2	8	4	14	7	19	9,5	34	17	52	26	74	37	48	88	44

grand ou petit, pendant les quinze ou trente premières minutes de l'évolution de la chute globulaire, se ralentit de plus en plus et tend vers zéro : plus grand pour les petits tubes, ce ralentissement est beaucoup plus petit pour les grands tubes, et d'autant plus petit que le tube est plus grand. Par contre, exprimée en pourcentage par rapport à la colonne totale de sang, cette vitesse marque pour un temps déterminé un accroissement très régulier et très rapide en fonction de la diminution de la hauteur du sédimentimètre, et d'autant plus que le phénomène est observé pendant ses premières phases.

3° La vitesse de la sédimentation sanguine dans les tubes à petit diamètre intérieur est légèrement supérieure à celle des tubes à grand diamètre :

4° La durée de la sédimentation sanguine est plus courte dans les méthodes à petit sédimentimètre et d'autant plus courte que le sédimentimètre est plus petit ;

5° Ajoutons que, si nous considérons les résultats de la sédimentation sanguine pratiquée avec les différentes méthodes sur des sangs rendus incoagulables par des anticoagulants de nature et de concentration différentes, nous constatons que :

a. En ce qui concerne les anticoagulants, il semble résulter de nos expériences que l'emploi de l'allochrysine donne des chiffres de pourcentage légèrement supérieurs.

La solution de citrate trisodique, par ses qualités d'anticoagulant, se place au deuxième rang ; les chiffres qu'elle donne sont d'autant plus élevés que la concentration est plus grande ; c'est d'ailleurs une des raisons qui nous font préférer la solution 30 p. 100 aux autres solutions du même corps.

Les résultats les moins satisfaisants et les moins constants que nous ayons obtenus sont ceux donnés par le novarsénobenzol. C'est d'ailleurs un anticoagulant se conservant très mal.

b. D'une façon générale, les chiffres de la vitesse de la sédimentation sanguine sont d'autant plus élevés que la concentration de l'anticoagulant employé est plus élevée.

VI. — Mécanisme du retardement de la vitesse de la sédimentation sanguine dans les petits tubes.

Il est naturel de se demander pourquoi il y a un retardement de la vitesse de la sédimentation pratiquée avec des méthodes à petit sédimentimètre. Nous avons longuement insisté sur ce point dans notre mémoire consacré au mécanisme

de la chute des hématies (1). Contentons-nous ici d'en extraire la conclusion suivante :

L'évolution de la sédimentation sanguine s'effectuant dans un sédimentimètre comporte deux phases :

1° **Phase de suspension des éléments figurés dans le plasma sanguin.** — Pendant cette période de libre chute des éléments figurés, la vitesse de la chute globulaire est la même dans tout tube, grand ou petit. Les éléments figurés étant *suspendus*, la hauteur de la colonne de sang n'intervient pas dans la chute globulaire.

2° **Phase de superposition des éléments figurés dans le plasma sanguin.** — Par suite de la capacité de réductibilité volumétrique des éléments sanguins, de leur adaptation par écrasement des aspérités et du poids global des éléments sus-jacents, il se produit un ralentissement de la vitesse de la sédimentation sanguine. Ce ralentissement sera d'autant plus petit que la capacité de réduction du volume, l'adaptation des formes et la longueur du sédimentimètre sont plus grandes.

En un mot, le ralentissement de la vitesse de la sédimentation sanguine, égale pendant la phase de suspension, est inégale pendant la phase de superposition ; ce ralentissement est d'autant plus grand que le tube est plus petit.

VII. — Conclusions générales.

De l'ensemble de cette étude sur les méthodes de sédimentation sanguine, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Les causes d'erreurs et de longueur des opérations sont propres à toutes les méthodes, mais elles sont d'importance et de fréquence variables pour chacune d'elles. Cette importance et cette fréquence augmentent dans les cas où l'on a recours à une ponction veineuse, où l'on utilise un tube large, une petite colonne de liquide, une formule de lecture et enfin un ensemble de manœuvres exigeant l'emploi de récipients ou autres accessoires intermédiaires.

2° La notation des résultats de la sédimentation doit porter deux chiffres, à savoir : la hauteur de la colonne de plasma surnageant (vitesse de la sédimentation sanguine) et le pourcentage de cette vitesse.

3° Les méthodes de macro-sédimentation sont longues à appliquer, elles donnent des résultats peu exacts et difficilement contrôlables à cause de la ponction veineuse et de la striction du bras ; elles ne permettent pas une répétition très fréquente des épreuves, nécessité qui s'impose toutes les fois qu'on veut suivre de près l'évolution d'une maladie, telle que la tuberculose, la syphilis, le cancer, le rhumatisme chronique, l'asthme, etc.

4° Les méthodes de micro-sédimentation de Balachowsky, Langer-Schmidt, et Pantchenkoff n'ont pas les inconvénients des macro-méthodes, mais elles en ont d'autres non moins importants : *impossibilité d'empêcher l'hémolyse et la coagulation partielle du sang, homogénéisation imparfaite du sang avec l'anticoagulant*, etc.

5° Les méthodes de Langer-Schmidt, Césari-Gilbert, Césari-Cordier, Linzenmeyer et Edhem, de sédimentimètres à longueur inférieure à 100 millimètres donnent des résultats incertains, même inexacts parfois, pour les raisons que nous avons précisées ; elles nous paraissent devoir être rejetées de la pratique médicale.

6° Notre méthode de micro-sédimentation sanguine, que nous pratiquons depuis 1932, a tous les avantages des macro et micro-méthodes sans en avoir les inconvénients.

Grâce à un appareillage très réduit et très simplifié, empêchant l'hémolyse et la coagulation partielle du sang, grâce à l'homogénéisation complète du sang-anticoagulant à l'aide de la pipette de Potain au dixième, à son sédimentimètre gradué, à diamètre optima de $150 \times 1^{mm},5$ et à son graphique spécial, elle paraît présenter l'ensemble des avantages de simplicité, de rapidité et d'exactitude qui font qu'elle est à l'heure actuelle la méthode correspondant le mieux aux desiderata de la clinique et de la biologie.

Pratiquée plus de 4 000 fois, sur plus de 2 500 malades, la nouvelle micro-méthode de sédimentation nous a toujours donné les meilleurs résultats.

---

(1) *Loc. cit.* (Cinquième mémoire).

LES CONCEPTIONS DE W.-N. BOLDYREFF SUR LA PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU DIABÈTE

W.-N. Boldyreff, directeur de l'Institut physiologique du Sanatorium de Battle Creek, Michigan (États-Unis), nous a demandé d'exposer ses recherches personnelles effectuées depuis plus de trente ans touchant la physiologie pathologique du diabète. Nous nous excusons auprès de lui de ne pouvoir publier in extenso *les volumineux documents qu'il a bien voulu nous adresser. Nous nous sommes efforcés de reproduire ici les idées originales de Boldyreff, tout en lui laissant l'entière responsabilité des faits qu'il avance; nous espérons avoir reproduit le plus fidèlement possible ses conceptions.*

F. Rathery et M. Conte.

W.-N. Boldyreff nie la sécrétion interne du pancréas qui viendrait des îlots de Langerhans. Pour lui, le pancréas n'est pas une glande endocrine, ne déverse aucun produit de sécrétion directement dans le sang. Toute la sécrétion pancréatique passe dans le tube digestif. Mais les ferments pancréatiques sont absorbés dans l'intestin grêle et ne parviennent dans le gros intestin que pour 1 à 2 p. 100. Ils arrivent dans le foie et dans la circulation générale avec les produits de la digestion. Ceci s'applique à tous les ferments pancréatiques, aussi bien ceux qui servent directement au travail digestif que le ferment glycolytique qui viendrait classiquement des îlots de Langerhans.

Chez l'homme et les vertébrés, quand ils ont faim, se produit une sécrétion abondante, régulière et uniforme, périodique, de suc pancréatique dans l'intestin, environ toutes les une ou deux heures. En vingt-quatre heures, il y a de cinq à dix périodes sécrétoires, suivant l'activité digestive.

Le suc pancréatique a une action glycolytique, aussi bien le suc sécrété pendant la digestion que celui dû à la sécrétion périodique. La glycémie tombe pendant la sécrétion pancréatique périodique, et monte pendant ses pauses.

Le diabète résulte donc simplement d'une insuffisance de la sécrétion pancréatique *externe*; pas seulement du reste du ferment glycolytique, mais de tous les ferments pancréatiques, car le trouble du métabolisme des glucides, s'il est le plus apparent, n'est pas le seul dans le diabète.

Pourquoi entre les mains des expérimentateurs, en général, la ligature des canaux pancréatiques n'entraîne-t-elle donc pas expérimentalement le diabète ?

1° D'abord parce qu'ils négligent souvent le ou les canaux accessoires pancréatiques, voire même un petit pancréas accessoire;

2° Ensuite parce qu'ils suivent seulement la glycosurie, alors que tout se réduit souvent à une hyperglycémie.

Il y a en effet suppléance possible par les glandes de Lieberkühn de l'intestin et aussi par les ferments pancréatiques « stockés » dans le foie. La sécrétion de l'intestion grêle est très analogue à celle du pancréas et n'en diffère que par l'activité moindre de ses ferments. Pancréas, intestin et foie fonctionnent d'une manière synergique, et les troubles de l'un retentissent aussitôt sur les autres.

W.-N. Boldyreff a repris avec son fils, E. Boldyreff, la ligature expérimentale des canaux pancréatiques avec fistule pancréatique externe. Il dit avoir observé :

Une hypersécrétion pancréatique par la fistule ;

Une augmentation du nombre des leucocytes et du temps de coagulation sanguine ;

Un diabète progressif, mais constitué seulement vers le cinquième ou sixième jour après la réalisation de la fistule, avec polyphagie, polyurie, glycosurie et ascension progressive de la glycémie, comme le montre le tableau suivant

AVANT L'OPÉRATION.	APRÈS L'OPÉRATION.					
	4e jour.	5e jour.	6e jour.	7e jour.	8e jour.	9e jour.
0,9	1,4	1,5	1,6	1,8	2,6	Mort.

Souvent, il se développe un diabète assez modéré pour permettre la survie, et l'auteur dit avoir conservé pendant quatre mois, après ligature des canaux pancréatiques, un chien qui présentait tous les symptômes du diabète sucré.

Par contre, un second chien dont la fistule est fermée le quatrième jour, alors que sa glycémie

atteint déjà 1,6, voit celle-ci retomber à son chiffre normal de 0,9 au sixième jour.

Comment expliquer dans ces conditions l'action de l'insuline, action qu'on ne saurait nier en clinique ?

L'insuline agirait, pour W.-N. Boldyreff, en provoquant les sécrétions gastrique et pancréatique (celle-ci directement et indirectement par l'intermédiaire de la sécrétion gastrique), probablement aussi la sécrétion intestinale. L'insuline provoque aussi des contractions du tube digestif.

L'effet de l'insuline sur le système digestif précède toujours son action hypoglycémiante.

D'ailleurs, N.-G. Laughton et A.-B. Maccallum ont mis en évidence une hormone duodénale analogue à l'insuline ; d'autres auteurs ont obtenu de l'insuline ou une substance qui en possédait toutes les propriétés physiologiques en partant d'organes variés et même de plantes (Collip).

L'insuline est retirée du tissu pancréatique et rien ne prouve qu'elle vienne seulement des îlots de Langerhans.

De ces idées découle une méthode de traitement du diabète par le suc pancréatique. W.-N. Boldyreff recourt au suc pancréatique non activé ou zymogène (tiré de la glande pancréatique même) de préférence au suc pancréatique activé, retiré de l'intestin. Celui-ci, en effet, irrite l'estomac et perd rapidement ses propriétés, par fermentation spontanée.

Le suc pancréatique est congelé, immédiatement séché. Conservé aseptiquement dans des tubes scellés, il garde ses propriétés physiologiques pendant des mois.

Expérimentalement, l'injection chez des animaux diabétiques de suc pancréatique amène une chute de la glycémie (de 2,3 à 1,2 en trois heures, chez un lapin, par exemple).

En clinique, l'auteur donne le suc pancréatique au moment des repas dans des capsules résistant au suc gastrique et s'ouvrant dans l'intestin grêle.

Cette méthode de traitement — associée à un régime convenable assez riche en glucides — lui aurait donné de bons résultats dans le traitement du diabète sucré.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les scarlatines chirurgicales.

R.-C. AGUIRRE et F.-N. COSENTINO (*La Prensa medica Argentina*, an. XXI, n° 50, p. 2345, 12 déc. 1934) consacrent à ce sujet un article très documenté appuyé sur une bibliographie très détaillée et sur des observations personnelles. La majeure partie des auteurs, disent-ils, inclinent à considérer comme démontrée l'origine streptococcique de la scarlatine, qu'il s'agisse par ailleurs d'une toxémie chez des sujets dépourvus d'antitoxines, d'une réaction anaphylactique ou d'une toxallergie. Cantacuzène pense cependant qu'il s'agit d'un virus filtrant.

Si l'on admet l'origine streptococcique, rien ne s'oppose à une localisation initiale extrapharyngée.

L'existence de tels cas, démontrée par la clinique et par les preuves immunobiologiques, est encore affirmée par l'anatomie pathologique. En pratique, il est important de penser aux scarlatines extrabuccales, en raison de l'intérêt épidémiologique et clinique qui s'y attache.

M. DÉROT.

Leucémie aiguë à cellules de Rieder.

G. PECO, Ed. COLOMBO et B.-S. ACEVEDO (*La Prensa medica Argentina*, an. XXI, n° 52, p. 2453) en rapporte un cas. Des cas analogues ont été décrits par J. Lambias, 1 cas ; V. Castellanos et O.-F. Girardet, 1 cas ; Mazza ; Bianchi, Heindenreich et Prini, 1 cas.

Il s'agit donc de faits assez rares. La symptomatologie était la suivante : épistaxis et gingivorragies, douleurs osseuses du sternum, des clavicules, des cubitus et des tibias ; purpuras, pâleur, température irrégulière ; rate et ganglions légèrement hypertrophiés ; image sanguine avec cellules de Rieder ; hémohistiocytes et lymphoblastes, quelques lymphocytes, quelques polynucléaires. Diminution des hématies avec quelques érythroblastes. Anisolytose, polychromatophilie, basophilie et pointillé basophile. Plaquettopénie. C'est en somme, à la formule près, une symptomatologie de leucémie aiguë. Les cellules de Rieder sont pour l'auteur des éléments embryonnaires non mûris et déviés. Leur présence ne caractérise pas une dégénérescence sarcomateuse, mais une réceptivité spéciale du malade ou un caractère spécial de l'agent causal.

Il ne s'agirait pas d'un type autonome de leucémie, mais, dit l'auteur, d'une lymphadénie leucémique aiguë à prédominance de cellules de Rieder. Le pronostic est très sévère.

M. DÉROT.

La guérison après vomique des grands kystes hydatiques.

Bien qu'il puisse se produire des complications avant et après la vomique, celle-ci est dans l'immense majorité des cas un processus de guérison. Dans 7 cas suivis par M. J. CALVO MELENDRO (*Los Progresos de la clinica*, t. XLIII, n° 1, janvier 1935), et dont certains l'ont été pendant quatre ans, la guérison après vomique a été totale et définitive. Se basant sur sa propre expérience, l'auteur estime que l'abstention opératoire est la conduite la plus prudente lorsque la vomique s'est produite et quel que soit le kyste envisagé.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

RECHERCHES SUR UN PRINCIPE FÉBRIGÈNE CONTENU DANS LES URINES HUMAINES

PAR

C. URECHIA. I. MANTA et M. BUMBACESCU

Le point de départ de nos recherches a été occasionnel. Nous avions cherché l'effet catatonique que pourrait avoir l'urine des déments précoces. Nous avons fait un résidu que nous avons injecté dissous en eau distillée aux lapins. Ce résidu était préparé de la manière suivante : Évaporation de l'urine dans le vide, dans une atmosphère d'azote, jusqu'à la siccité. Le résidu ainsi obtenu est conservé dans un exsiccateur avec chlorure de calcium jusqu'à complète siccité. On dissout le résidu dans de l'eau distillée, au titre de $0^{gr},10$ pour 1 centimètre cube d'eau ; fiolage et tyndallisation à 70°. Les injections de ce résidu à la dose de 0,4, 0,6, 0,10, 0,11, 0,12 à $0^{gr},50$ n'ont produit que des effets trop peu démonstratifs ; quelques-uns de nos lapins devenaient somnolents, quelques-uns ont succombé, d'autres n'ont manifesté aucun trouble apparent. Nous avons essayé plus tard le même résidu de l'urine des malades avec démence précoce, chez quelques malades. Chez trois malades avec démence précoce, nous avons injecté des doses de $0^{gr},10$, $0^{gr},15$, $0^{gr},50$ par voie intraveineuse. La dose de $0^{gr},50$ a produit chez un malade un choc, avec céphalée et vomissements ; en même temps le malade, qui était négativiste et présentait du mutisme, est devenu communicatif et nous donnait des réponses raisonnables. Trente minutes après l'injection il a fait des frissons et la température a monté à 40°. La fièvre a disparu après cinq heures. Avec les doses de $0^{gr},10$ et $0^{gr},15$ les résultats ont été les mêmes, la température a monté, précédée de frissons, à 40°, 40°,2, 40°,3, 40°,5 ; elle a commencé après quinze, vingt ou trente minutes, et a duré de trois à quatre heures.

Après ces expériences préliminaires nous avons fait ces injections chez 20 malades avec paralysie générale ou démence précoce, où la pyrétothérapie serait indiquée, ou ne pourrait nuire. Nous avons fait des injections intraveineuses de $0^{gr},10$ de résidu provenant de l'urine de malades avec démeuce précoce, à 9 heures du matin. Nous donnons dans le tableau 1 la fièvre que nous avons obtenue.

TABLEAU I.

NOMS.	FRISSONS.	VOMISSEMENTS.	DIARRHÉE.	TEMPÉRATURE.					
				10 heures.	11 heures.	12 heures.	15 heures.	18 heures.	20 heures.
	heure,	heure.	heure.						
Mur	9,40	11,20	11,20	37°,5	39°	40°	39°,8	37°	36°,8
Ci	9,50	—	—	37°,5	38°,5	39°,8	39°	38°	36°,9
Cali.........	—	—	—	37°,1	39°	39°,6	38°,8	38°,1	36°,9
Vas	9,40	11,20	11,20	37°,2	39°,2	39°,4	38°,5	37°,5	36°,7
Otto	—	11,30	11,30	37°	38°,7	40°	39°	38°,5	37°
Sch	—	11,30	11,30	37°	38°,6	39°,4	38°	37°,5	36°,9
Moh	—	11,30	11,30	39°	40°,4	40°,2	38°,5	37°,6	36°,4
Ercz	9,50	—	—	38°	39°,3	40°	39°,5	38°,1	37°
Beri	9,40	—	—	38°,3	39°	40°,3	38°,5	37°	36°,9
Ful	9,50	—	—	39°,7	40°,4	40°,6	40°	39°,5	37°,2
Had	—	9,50	—	38°,2	40°	40°,9	39°,2	38°	37°
Kna	9,40	—	—	38°,8	40°,2	40°,5	39°,5	38°,7	36°,9
Geor	9,20	—	—	39°,5	39°,7	40°,4	38°,5	39°,3	37°
Cor	9,40	11,30	11,30	38°	39°,5	40°	38°,5	38°,1	37°,2
Far	9,20	—	—	39°,5	40°	40°,3	38°	37°,5	37°
Sala	9,20	11,20	11,20	39°,1	39°,5	40°,7	39°	37°,1	36°,9
Sal	—	—	—	37°,4	39°,3	40°	37°,8	39°	37°
Pa..........	9,50	—	—	38°	39°,5	40°	38°,6	38°	37°,2
Fri	—	11,20	11,20	39°	39°,7	40°,5	39°	38°,5	37°

On voit d'après ce tableau que tous les malades ont fait une très grande fièvre atteignant et dépassant le plus souvent 40° ; elle est montée en effet jusqu'à 40°,3, 40°,5, 40°,7 et même 40°,9. Chez cinq malades seulement la fièvre n'a pas atteint 40°, mais elle a été assez élevée, atteignant 39°,4 à 39°,8. Chez 19 de nos malades le maximum de la fièvre à été atteint après trois heures ; chez un seul malade le maximum a été atteint après deux heures, quoique la différence entre la deuxième et la troisième heure ait été insignifiante. La température revenait en général à la normale entre 10, 11 ou 12 heures. Cette fièvre s'accompagnait en général de céphalée et quelquefois de vomisse-

ments, diarrhée, ou de douleurs musculaires ou dans les lombes. L'injection répétée après une semaine chez les mêmes malades, ou chez d'autres, a produit les mêmes effets. Parmi les nombreux malades que nous avons injectés nous avons rencontré un cas avec syphilis cérébrale, qui avait été inoculé auparavant avec la malaria à deux reprises différentes, et avec de la levure de bière, qui n'a pas du tout réactionné au résidu sus-cité.

L'intradermo-réaction avec le résidu urinaire de la démence précoce, paralysie générale, parkinsonisme, maniaco-dépressive, de même que d'individus normaux, n'a produit aucune réaction.

Dans une autre série d'expériences, nous avons essayé le résidu urinaire, préparé de la même manière, et à la même dose de 0gr,10 par voie intraveineuse, provenant de malades avec paralysie générale ou syphilis cérébrale. Dans ces cas, le résidu a produit aussi un mouvement fébrile assez prononcé, mais il a été un peu moindre qu'avec celui des schizophréniques. Parmi nos 15 malades la température n'a pas atteint 39°, ou l'a peu dépassée. La fièvre a eu les mêmes caractères que dans les cas précédents, avec de petites différences, bien entendu, d'un cas à l'autre, la température montant plus vite et atteignant son acmé après une, deux ou trois heures. Cette fièvre a eu un caractère moins violent, les vomissements ont été moins fréquents, la diarrhée absente, et les malades l'ont mieux tolérée.

Le résidu des gravidiques, préparé de la même manière et à la même dose de 0gr,10 injecté par voie veineuse chez dix malades, s'est montré très actif ; chez quatre malades la fièvre a atteint 40°, et chez les autres elle a atteint et surtout dépassé 39°. Elle a duré en général quatorze ou quinze heures. Toutes les malades ont eu des frissons et des vomissements.

Le résidu des cancéreux a montré une faible action fébrigène. La fièvre n'a pas atteint 38°, n'a duré que peu relativement, et ces malades n'ont eu ni frissons, ni vomissements. Parmi les 10 malades injectés, 6 n'ont eu que 37°.

Nous avons expérimenté le résidu urinaire des individus normaux, à la même dose, 0gr,10, chez 20 malades (en majorité les mêmes malades que nous avons injectés dans les expériences précédentes). Contrairement aux trois autres résidus, celui-ci n'a produit de fièvre que dans 10 cas ; dans deux cas la température n'a monté qu'à 39°. Chez les autres la fièvre a été insignifiante, ne dépassant pas 38°,6 et quelquefois n'atteignant même pas 38°. Elle a été plus tardive, apparaissant entre cinq et six heures après l'injection, et ne durant que quatre ou tout au plus cinq heures. Les malades l'ont bien tolérée et les frissons ont été absents ou trop insignifiants. Le résidu des individus normaux, à la même dose que celui des malades précédents, s'est donc montré beaucoup moins fébrigène ; la différence en est évidente. Nous avons répété les injections plus tard, chez 15 de ces malades avec les mêmes résultats.

Nous avons soupçonné que les substances fébrigènes doivent se trouver en moindre quantité dans les urines normales, et nous avons augmenté en conséquence progressivement les doses. Vers les doses de 0gr,50 en effet, la fièvre a monté à 39° et 40°, ce qui démontre que la substance fébrigène existe en moindre quantité chez les normaux et qu'il faut injecter des doses beaucoup plus fortes pour obtenir le même effet qu'avec les urines des schizophréniques, des paralytiques, ou des gravidiques.

Le résidu urinaire des malades avec psychose maniaco-dépressive, préparé de la même manière et injecté intraveineux à la même dose de 0cgr,10 chez 15 malades, s'est montré très peu actif ; car chez deux malades seulement nous avons obtenu une température de 38°,6 et 37°,5 ; la fièvre est apparue après quatre heures et n'a duré qu'une heure. L'urine de deux malades avec myopathie, dans les mêmes conditions de technique, s'est montrée complètement inactive en ce qui concerne la fièvre, chez dix malades que nous avons injectés. Le résidu urinaire, à la même dose de 0gr,10, et préparé de la même manière, provenant d'ictériques, de néphrétiques, de parkinsoniens et de tuberculeux, n'a produit aucun mouvement fébrile.

En même temps que ces constatations que nous venons de faire, nous avons examiné l'influence de ce résidu sur la tension artérielle chez dix malades, du matin au soir à différents intervalles (appareil Vaquez-Laubry), de même que pendant quelques jours consécutifs. D'après le tableau que nous donnons, les injections faites avec le résidu de la démence précoce (nous n'avons pas injecté d'autres résidus, qui auraient peut-être donné le même résultat) produisent une hypotension manifeste, qui dure en général pendant le mouvemen fébrile, mais qui peut quelquefois se prolonger plus longtemps et même quelques jours après la disparition de la fièvre. Nous nous contentons seulement de relever ce fait en passant, nos expériences s'étant dirigées dans la direction du mouvement fébrile. L'action hypotensive et l'influence de la fièvre sur la tension n'étant que des choses relativement connues, nous nous réservons de

TABLEAU II.

NOMS.	TENSION artérielle avant l'injection.	TENSION ARTÉRIELLE APRÈS L'INJECTION.							
		6 sept. 11 heures.	6 sept. 14 heures.	6 sept. 18 heures.	7 sept. 9 heures.	8 sept. 9 heures.	9 sept. 9 heures.	10 sept. 9 heures.	11 sept. 9 heures.
Iosif........	10 -8	9 -6	8-3	9 -6	9,5-8	9 -8	9,5-8	10 -8	10 -8
Szab	13 -8	9 -5	9-6	9 -6	10 -7	11 -8	12 -8	12 -8	13 -8
Nem	14,7-5	8 -5	8-5	9 -5	9 -7	10 -8	11 -8	13 -8	12,5-7,5
Izs	13,5-8	10 -7	10-7	10 -7,5	10 -7,5	10 -8	11 -9	11 -9	10,5-8
Feier	12 -8	11,5-8	11-7	11,5-7	9,5-7,5	10,5-8	10,5-8	10,5-8	10 -8
Scha	21 -9	10,5-5	13-7	13 -6	8 -4	9 -5	14 -7	14 -7	14 -7
Cali.........	12 -7,5	10 -5	10-4	9,5-6	10 -7,5	11 -7	10,5-7,5	10,5-7,5	11 -7,5
Opr.........	11,5-8	7 -2	8-2	9 -6	11 -8	11 -5	11,5-7	10 -7,5	11 -7,5
Lör	11,5-8	5,5-0	7-5	7 -5	10 -6	9 -0	11 -8	12 -8	12 -8
Flei.........	10,5-8	8,5-5,5	8-4	8 -6	8 -6	9,5-8	9,5-8	10 -8	9,5-8

revenir plus tard avec de plus amples investigations.

Après ces constatations, nous avons cherché à dépister la substance qui produit la fièvre et nous en avons entrepris une série d'investigations (nous avons en partie examiné les substances incriminées dans la production de la réaction de Buscaiuo).

a. La cystine du commerce, injectée à la dose de 0gr,10 par voie intraveineuse, chez deux malades avec démence précoce, n'a produit aucun mouvement fébrile. Chez un de ces malades elle a produit une ascension transitoire de la tension sanguine, qui de 16 a monté à 19, la tension minima ne s'étant pas modifiée.

b. Dans une série d'expériences nous avons éliminé les colorants urinaires, en traitant l'urine des déments précoces avec du charbon animal (1 000 centimètres cubes d'urine, avec 50 grammes de charbon animal de Merck). On agite, on laisse en contact trois heures, on filtre, on stérilise. Nous avons injecté 0gr,10 de ce résidu chez 16 malades avec paralysie générale ou démence précoce. Le résidu s'est montré fortement fébrigène. Chez 7 la température a atteint ou dépassé 40° ; chez 8 la température a atteint et surtout dépassé 39°, et chez un seul malade elle n'a atteint que 38°,7. Tous les malades ont eu des frissons, 8 des vomissements, 3 de la diarrhée. *Les colorants urinaires s'éliminent donc, en ce qui concerne l'action fébrigène du résidu urinaire.* Le filtrat incolore de l'urine évaporé à sec et mis en solution (0gr,10 dans 1 centimètre cube) ne donne pas de réaction fébrile.

c. Nous avons préparé un autre résidu, toujours de l'urine des schizophréniques, de la manière suivante : on prépare le résidu urinaire, comme au commencement ; le résidu est chauffé avec de l'alcool (40 grammes de résidu avec 200 centimètres cubes d'alcool). On filtre à la trompe, en lavant encore une fois le résidu avec de l'alcool ; le résidu ainsi obtenu contient en général des substances organiques, du calcium, sulfates, phosphates, carbonates, sodium, magnésium, etc., mais pas de colorants ou substances aromatiques solubles dans l'alcool. Nous avons injecté 0gr,10 chez 10 malades. La réaction fébrile a été un peu moins intense, mais constante, accompagnée le plus souvent de frissons ; pas de vomissements ou de diarrhée. Chez un seul malade la fièvre a atteint 40° ; chez deux 39 ou plus, et chez les autres elle a dépassé 38°. Chez 7 malades sur 10, nous avons constaté une diminution légère et transitoire de la tension sanguine. Le résidu préparé de cette manière contient encore la substance fébrigène. *Les substances colorantes et très probablement les aromatiques ne sont pas en cause.*

d. On réserve l'alcool de la méthode précédente (*c*) qu'on évapore ; le résidu obtenu est dissous en sérum physiologique ; il contient des colorants (en majorité), quelques substances aromatiques et sels de potassium. Chez 5 déments précoces nous avons injecté 0gr,18 de ce résidu obtenu toujours de l'urine des schizophréniques, sans obtenir aucun mouvement fébrile, ou modification de la tension sanguine ; en doublant la dose (0gr,36) le résultat a été aussi négatif. *Ces substances donc, contenues dans le résidu, ne sont pas la cause du mouvement fébrile.*

e. Le même résidu employé au numéro *c*, est mis en solution aqueuse, agité avec du charbon Merck, et, injecté à 10 malades à la dose de 0gr,10, n'a produit aucune réaction fébrile.

f. Dans plusieurs autres essais nous avons constaté que *la substance pyrétogène est retenue en totalité sur le charbon animal.*

g. Les injections de para-cinnamate de soude (0gr,10) ne produisent aucune réaction fébrile (sur 4 cas).

h. Nous prenons 2 000 centimètres cubes d'urine, qu'on traite avec du charbon animal, on filtre ; le résidu est traité avec de l'acétone (6 grammes pour 200 centimètres cubes), on évapore ; le résidu est dissous dans l'eau (1 centigramme pour 10 centimètres cubes), stérilisation. Nous faisons aussi une autre solution : 2 kilos d'urine, avec 6 grammes de charbon ; le charbon qui reste sur le filtre est repris avec de l'eau physiologique : 2 grammes (100 centimètres cubes) de la première solution n'ont produit aucun mouvement fébrile, ou tout au plus des mouvements insignifiants ne dépassant 37°,6. *Le charbon animal en échange avec les substances qu'il a entraînées produit une fièvre qui monte jusqu'à 40°,2.*

i. Trois kilos d'urine, évaporée et réduite à 100 centimètres cubes ; on ajoute 1 kilo d'alcool ; on sépare la partie insoluble (filtration), qu'on dissout dans de l'eau distillée ; on dialyse pendant quatre jours, à travers un parchemin végétal. *La substance qui reste sur le filtre est stérilisée à 60° et fiolée à 4 centigrammes pour 2 centimètres cubes. Cette solution injectée produit une température qui monte jusqu'à* 39°,5. Le résidu obtenu par l'évaporation de l'alcool et mis en solution aqueuse ne donne pas de mouvement fébrile.

j. L'injection de 0 gr,10 de *la substance non dialysable des urines normales a produit une fièvre de* 39°-39°,8.

k. La partie non dialysable, évaporée à sec dans le vide ; le résidu est lavé à l'éther, l'éther évaporé. La substance qui reste et dissoute dans du chloroforme, nous donne la réaction de Salkowsky (coloration jaune, qui devient plus tard jaune rouge et rougeâtre). Cette substance est un oléate de cholestéryl. Le résidu séché est dissous dans une petite quantité d'eau distillée et précipité avec de l'alcool à 95°. Ce précipité isolé par centrifugation nous donne les réactions suivantes :

1° Réaction de Molisch positive ;

2° Par hydrolyse avec une solution très diluée d'acide chlorhydrique, on obtient une substance qui réduit la liqueur de Fehling à chaud ;

3° Cette même solution donne une réaction positive pour l'acide sulfurique ;

4° Le résidu en solution aqueuse ne précipite pas avec l'acide acétique, mais précipite si on ajoute une quantité suffisante d'alcool.

Par la réaction de Heller, sous la surface de séparation et dans la couche d'acide azotique, une opalescence insignifiante qui disparaît après agitation.

Cette substance est donc un chrondro-mucoïde avec le groupe prosthétique, l'acide chondroïtine-sulfurique. C'est un acétyl amino-glycuronique-sulfurique. Cette substance en solution aqueuse a un aspect visqueux, filant, et produit une écume abondante par agitation. C'est cette substance qui produit la fièvre. Elle doit se trouver en très petite quantité dans l'urine normale, car il faut employer de grandes quantités de résidu (préparé comme nous venons de l'indiquer) pour obtenir des mouvements fébriles ; avec des doses cependant beaucoup moindres provenant de quelques maladies on obtient des mouvements fébriles approchant ou même dépassant 60°. Comme le résidu provenant de l'urine de tuberculeux s'est montré inactif, il résulte que ce n'est pas cette infection qui accompagne si souvent la démence précoce, qui produit la fièvre, mais la démence en soi, dont l'étiologie nous échappe le plus souvent. Le résidu des malades avec syphilis cérébrale ou paralysie générale, des femmes gravides, s'est montré pyrétogène. Le résidu des malades avec maniaco-dépressive, cancer, myopathie, ictères n'a été que trop peu actif ou pas du tout. L'injection de ce résidu urinaire ne produit pas d'accoutumance, les malades réactionnant à des injections répétées. Le mouvement fébrile, et surtout quand il est plus accentué, est accompagné de frissons, vomissements, quelquefois de diarrhée. Le mouvement fébrile dure en moyenne de cinq à huit et même dix heures. La pression artérielle diminue pendant le mouvement fébrile, et quelquefois elle se maintient un peu diminuée les jours suivants. En donnant les résultats de ces nombreuses investigations que nous poursuivons depuis quelques mois, nous nous réservons, bien entendu, de revenir plus tard avec d'autres recherches et précisions. Nous rappellerons que dans l'urine normale a été mentionnée la présence de l'acide chondroïtine-sulfurique, dans la proportion approximative de 0 gr,08 en vingt-quatre jours (Pons). D'après Mœrner, les urines contiennent normalement des traces d'acide chondroïtine-sulfurique. On trouvera des détails sur cette substance dans les traités de chimie.

En résumé : dans l'urine des individus normaux se trouve une substance acétyl-amino-glycuronique-sulfurique (un chondro-mucoïde, avec le groupe prosthétique, l'acide chondroïtine-sulfurique). Cette substance se trouve augmentée dans quelques affections comme la démence précoce, la paralysie générale, et dans la gravidité. Le résidu urinaire à la dose de 0 gr,10 contenant cette substance, et provenant des malades sus-citées de même que des gravidiques, possède une intense action fébrigène ; le même résidu provenant des individus normaux, ou de plusieurs maladies comme tuberculose, myopathie, cancer, maniaco-dépressive, s'est montré inactif ; il faut employer des doses cinq ou six fois plus fortes pour obtenir des mouvements fébriles, analogues à ceux des maladies sus-citées.

Nous croyons intéressant de rappeler aussi comme ayant quelque affinité avec les constatations que nous venons de faire, les expériences de E. Gamper et A. Kral qui ont trouvé une toxicité augmentée du liquide rachidien et surtout de l'urine des déments précoces de même que des autres maladies organiques du système nerveux, sur la souris. La toxicité est plus grande dans la forme catatonique que dans la forme paranoïde. A l'autopsie on constatait surtout des lésions importantes dans le foie et dans le système nerveux. E.-J. Kraus fait remarquer que l'urine des cancéreux, des gravidiques, et des malades avec tumeur cérébrale, est toxique aussi pour la souris. Plusieurs auteurs du reste ont constaté des altérations hépatiques ou intestinales dans la démence précoce (Dunton, Laignel-Lavastine, Benigni et Zilocchi, Parhon, Urechia, Obregia, Marie et Dide, Orthon, Klebesberg, Gargiulo, Masini et Vidoni, Bolsi, etc.). Buscaino surtout a fait une série de

belles recherches sur l'état du foie et de l'intestin, de même que sur la réaction noire de l'urine qui porte son nom (1).

M. Aron, d'autre part, prétend avoir trouvé des substances spécifiques dans l'urine des cancéreux, substances constatées en partie par Roussy, Oberling et Guérin. Tous ces faits montrent donc que dans l'urine de plusieurs maladies, peuvent exister des principes dont la connaissance commence à peine. Nous ne parlons plus des nombreuses recherches qu'on a faites sur le métabolisme des déments précoces, sur les échanges de la tyramine, de la tyrosine, de l'acide paracoumarique, des groupements phénoliques, des amines, du rôle des chlorures dans la production de la réaction de Buscaino, etc., de même que les recherches de Jong, Baruk et d'autres sur la catatonie expérimentale. Ce sont des faits intéressants qui doivent avoir un rôle importaut dans le mécanisme de quelques affections nerveuses, mais qui nous entraîneraient trop loin de notre sujet.

(1) La substance que nous venons d'isoler ne donne pas la réaction noire de Buscaino.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT DE 29 CAS DE PARALYSIE GÉNÉRALE

PAR

R. LARGEAU et M. CONTE

Nul ne conteste plus aujourd'hui que les traitements modernes aient transformé le pronostic de la paralysie générale. Dans des travaux récents MM. Claude et Masquin, MM. Marcel Pinard et ses collaborateurs entre autres ont montré tout ce qu'on obtient aujourd'hui par la malariathérapie.

Il nous a paru intéressant de grouper les cas de paralysie générale que nous avons traités depuis plusieurs années dans le service d'isolement de l'Hôtel-Dieu et de voir ce qu'ils sont devenus. Notre statistique est, malheureusement, restreinte et ne porte que sur 29 cas. Nous n'avons pu en effet retrouver bon nombre de malades ; d'autre part, l'exiguïté de notre service nous a parfois empêchés de garder certains malades aussi longtemps que nous l'aurions voulu. De plus, il s'agit d'un service ouvert d'hôpital et non d'un service d'asile, et plusieurs malades ont été repris par leur famille contre notre volonté avant l'achèvement du traitement. Nos premiers cas remontent à 1929 ; nos malades se répartissent ainsi:

Suivis depuis	cinq ans	8
— —	quatre ans	1
— —	trois ans	6
— —	deux ans	4
— —	un an	8
— —	huit mois	2

Sur 29 cas, 4 seulement sont des cas féminins ; il est, en effet, plus difficile de juger des résultats pour les femmes chez lesquelles manque la plupart du temps le critère de la reprise du métier.

Le traitement appliqué. — Nous n'avons impaludé que 21 malades sur 29. En effet, quand nous avons commencé à traiter des paralysies générales en 1929, nous avions de la peine à nous procurer des souches de paludisme pour inoculation, et les résultats n'étaient pas assez bien établis peut-être, pour autoriser dès cette époque une impaludation systématique. Au début donc, nous ne faisions que du stovarsol sodique, par voie intraveineuse, trois fois par semaine, jusqu'à concurrence de 21 grammes par série, suivant la première technique de MM. Sézary et Barbe. Progressivement, nous avons réduit les doses et les séries, et nous avons abandonné définitivement la voie intraveineuse pour ne plus user que de la voie sous-cutanée. Nous limitons nos séries de stovarsol à 15 injections et nous les complétons avec du bismuth — iodo-bismuthate de quinine généralement — à raison de 2 injections de bismuth et 1 injection de stovarsol (0gr,50 deux fois, puis 1 gramme) par semaine, ainsi que le préconisent maintenant MM. Sézary et Barbe. Nous croyons indispensable d'associer le bismuth au stovarsol, en raison de la faible action antisyphilitique du stovarsol.

Depuis trois ans nous employons à la fois la malaria et le stovarsol suivant le schéma ci-après :

1° Impaludation par une souche de *Plasmodium vivax* par voie intraveineuse ou intramusculaire (2). Nous laissons se produire six à huit accès francs de paludisme, la fièvre montant jusqu'à 40° et même au delà. Il ne nous a pas semblé qu'il fût nécessaire d'aller au delà de huit accès francs. Après ces huit accès francs nous donnons de la quinine à raison de 1 gramme par jour, pendant quinze à vingt jours.

2° Trois semaines après la chute thermique, nous commençons le stovarsol et le bismuth, comme indiqué plus haut. Nous continuons en faisant régulièrement 3 ou 4 séries par an, en contrôlant les

(2) Toutes nos souches viennent du centre de malariathérapie de Sainte-Anne, où on nous a toujours fait le meilleur accueil.

résultats par la ponction lombaire pratiquée tous les deux ans.

Résultats. — Nous avons classé nos résultats en tenant compte de l'état psychique actuel de nos malades et avons suivi le groupement de MM. Claude et Masquin en quatre catégories :

Catégorie A. — Malades ayant repris leur travail antérieur	7
Catégorie B. — Activité sociale diminuée par rapport à l'état antérieur — malades étant descendus d'un degré dans l'échelle sociale (par exemple : manœuvre au lieu d'ouvrier spécialisé)	7
Catégorie C. — Malades susceptibles d'une activité sociale très réduite, souvent intermittente, sous surveillance constante	4
Catégorie D. — Résultats nuls (malades d'asile)	3
Décès	6

Nous arrivons donc à une récupération sociale de 14 (7 + 7) malades sur 29, soit près de 50 p. 100. Ce chiffre correspond, à peu près, à celui de MM. Claude et Masquin (42 p. 100) et est inférieur à celui de M. Pinard (60 p. 100).

Parmi les malades récupérés, plusieurs n'ont cessé leur travail que pendant trois semaines, temps strictement nécessaire à l'impaludation, et ont continué leur profession, clercs de notaires, employés d'octroi... par exemple.

Nos 8 cas non impaludés datent de 1929 et 1930, ce sont donc les cas les plus anciens. Ils se répartissent ainsi :

Catégorie A	3
— B	1
— D	2
Décès	2

soit une proportion de succès sensiblement égale à celle que nous avons obtenue ultérieurement par l'impaludation et le stovarsol associés, mais il s'agit de chiffres trop faibles pour en tirer des conclusions.

Quelle a été l'action du traitement sur le liquide céphalo-rachidien ? Il va sans dire que tous nos malades avaient, avant le traitement, dans le liquide céphalo-rachidien, une réaction de Wassermann fortement positive, un benjoin positif, souvent une forte lymphocytose.

Sous l'influence du traitement, nous avons vu généralement la lymphocytose se réduire, puis le benjoin (où nous avons vu parfois se produire une cassure au cinquième tube, comme le signale M. Pinard). Le Wassermann du liquide céphalo-rachidien nous a paru, comme à la plupart des auteurs, très difficile à négativer. Nous n'avons pu obtenir la négativation complète que dans 2 cas seulement.

Sur nos décès, deux semblent être dus à une insuffisance cardiaque concomitante ; deux sont dus à un ictus tardif survenu après une grosse amélioration. Sur un cinquième, nous n'avons aucun renseignement ; le sixième, âgé de quarante-trois ans, paralytique général typique et sérieusement atteint, avait été impaludé en juin 1933. En juillet 1933 nous commençons le stovarsol. Après 6 injections (deux par semaine) de 1 gramme de ce médicament ont commencé brutalement le 13 août des crises d'épilepsie bravais-jacksonienne à forme hémiplégique droite, bientôt subintrantes, véritable état de mal que rien n'a pu calmer, se prolongeant jusqu'à la mort dans l'hyperthermie le 14 août. A la ponction lombaire, liquide clair non hypertendu.

Chez un autre malade, le stovarsol a dû être interrompu, car un état de mal comitial s'est établi qui a fini d'ailleurs par disparaître après nous avoir donné de fortes inquiétudes. Ces cas sont à rapprocher de celui que l'un de nous a publié précédemment avec MM. Baudouin et Busson (*Paris médical*, 6 août 1932), cas D... Louis, quarante et un ans, mort au cours d'un état de mal comitial, mais après injection de 1 gramme de stovarsol pratiquée *quotidiennement*. Dans ce dernier cas, nous avions incriminé la trop grande fréquence des injections. Les cas que nous avons observés plus récemment montrent que, même avec toutes les précautions habituelles, on peut encore avoir des accidents sérieux. M Pinard parle dans sa monographie de 2 cas analogues au cours de l'impaludation.

Par contre, nous n'avons jamais vu (même au temps où nous pratiquions le stovarsol intraveineux) de névrite optique arsenicale, même chez des malades présentant des signes de tabes, même après des centaines d'injections depuis cinq ou six ans. Cette complication, si redoutable quand elle survient, nous a donc paru assez rare. Nous avons pratiqué des examens ophtalmologiques fréquents, mais peut-être avons-nous été favorisés par la chance Nous avons vu par contre avec le stovarsol :

a. Des accidents cutanés, surtout des érythrodermies, parfois dès la première injection de $0^{gr},50$ de stovarsol, se répétant avec tous les arsenicaux sous toutes les formes, obligeant à y renoncer complètement ;

b. Des névrites des membres avec douleurs persistantes qui, dans plusieurs cas, nous ont forcés à suspendre le traitement stovarsolique et qui ont repris quand on a réessayé l'arsenic même longtemps après, si bien qu'on a dû y renoncer définitivement Dans de tels cas, évidemment, sans la malaria nous serions bien désarmés.

Plusieurs malades nous ont donné des inquié-

tudes au cours de leur impaludation, mais nous n'avons jamais eu de décès en cours d'impaludation. Nous tentons de relever d'abord l'état général du paralytique général quand il nous semble trop précaire pour pouvoir supporter immédiatement la malariathérapie. Dernièrement, nous avons essayé plusieurs fois la réimpaludation chez des paralytiques généraux déjà traités auparavant par la malaria. La plupart du temps, malgré même plusieurs essais, nous n'avons obtenu qu'un ou deux accès fébriles, avortés, absolument insuffisants; mais nos cassont trop peu nombreux, et nous ne pouvons que signaler le fait.

Il nous a semblé, comme à la plupart des auteurs, que les formes expansives, les formes avec excitation sont celles qui réagissent le mieux au traitement, peut-être parce que le diagnostic en est fait plus précocement. Nous avons obtenu cependant de bons résultats avec les autres formes — dépressive ou démentielle simple. Il nous a paru surtout que les meilleurs cas sont ceux qui s'accompagnent d'une réaction méningée importante avec grosse lymphocytose. L'important semble être de traiter ces malades au moment de la flambée initiale, alors que les lésions ne sont pas encore anciennes et profondes et pourront donc guérir sans cicatrice indélébile. C'est là le point essentiel. De là évidemment découle l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoces.

Les meilleures formes semblent être aussi celles des sujets jeunes, survenant de cinq à dix ans après le chancre. Nous avons eu cependant de bons résultats chez les malades plus âgés et les syphilis plus anciennes. Nous n'avons eu l'occasion de traiter qu'une forme de paralysie générale par hérédo-syphilis en 1929 par le stovarsol : ce malade a dû être passé à l'hospice de Villejuif, où il est encore actuellement dans un état médiocre.

Pendant le traitement, nous attachons beaucoup d'importance à la courbe de poids. La malaria entraîne généralement une perte de poids de plusieurs kilogrammes, mais le poids doit se relever vite dès qu'on commence le stovarsol : un paralytique général qui engraisse est le plus souvent un paralytique général qui va bien. Les résultats thérapeutiques surviennent généralement (mais pas toujours) rapidement, dans les premiers mois qui suivent l'impaludation, au cours de la première série de stovarsol qui la suit. Certains malades sont véritablement transformés en quelques semaines d'une manière parfois surprenante.

On aboutit ainsi soit à la guérison, soit à un état intermédiaire qui bientôt se fixe irrémédiablement. Le nombre de ces malades « fixés » ainsi est important. On peut alors s'acharner, multiplier les séries de stovarsol, essayer même une réimpaludation. Rien n'y fera plus. L'état est définitif, et on ne pourra obtenir mieux. Nous avons impaludé plusieurs paralytiques généraux arrivés à un état de démence avancée ; les résultats furent parfois bien meilleurs que nous n'aurions osé l'espérer.

Il nous semblerait donc qu'il faut essayer la malaria même dans des cas qui paraissent désespérés, à condition que l'état viscéral puisse le supporter.

Par ailleurs, nous avons eu l'occasion de traiter 3 cas de syphilis cérébrale à peu près semblables : crise d'épilepsie généralisée sans reliquat hémiplégique important. Aucun signe vraiment paralytique — mémoire, autocritique excellentes, — seulement des pupilles inégales et ne réagissant pas à la lumière ; mais lymphocytose rachidienne et toutes réactions positives dans le liquide céphalo-rachidien. Ces malades auraient très probablement évolué ultérieurement vers une paralysie générale typique, aussi les avons-nous traités exactement comme des paralytiques généraux (malaria et stovarsol plus bismuth) avec des résultats en tous points excellents : disparition à peu près complète des crises, reprise du travail. Ces cas sont évidemment intermédiaires entre la paralysie générale vraie et la syphilis cérébrale. Peut-être aurait-on intérêt à élargir les indications de la malariathérapie (surtout quand on considère son innocuité relative et sa facilité actuelle), et à l'employer précocement dans les formes variées de la syphilis cérébrale à son début. Ces formes comprennent d'ailleurs bien des intermédiaires avec la paralysie générale typique dont elles constituent souvent le mode de début.

Nous croyons que, loin de s'opposer, le stovarsol et la malaria sont deux thérapeutiques qui se complètent heureusement et qu'il y a intérêt à les associer. On arrive ainsi à récupérer socialement près d'un malade sur deux (1).

(1) Travail du service du professeur Baudouin.

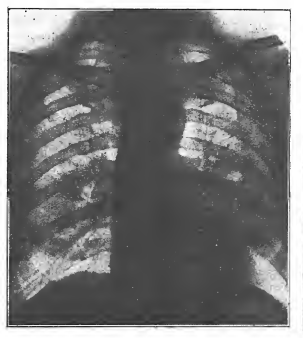
ABCÈS UNIQUE DE CHACUN DES POUMONS

ÉVOLUTIONS SUCCESSIVES

PAR

H. ESCHBACH
(de Bourges).

Les grands abcès primitifs des poumons sont devenus d'observation courante, certifiés par la clinique et par les examens radiologiques. Plus rare et sans doute exceptionnelle est leur bilatéralisation. Nous venons de la rencontrer chez un malade qui croyait assister a une recrudescence d'un abcès de son poumon gauche d'abord atteint alors que la réactivité des phénomènes tenait à l'évolution d'un deuxième abcès dans le second poumon. Malgré la gravité de cette double abcédation, la guérison suivit chaque fois l'évacuation spontanée de la collection suppurée.



Decembre 1932 (fig. 1).

Notre malade est un boulanger en retraite, âgé de cinquante-trois ans, bronchitique, emphysémateux de longue date.

Il s'est senti atteint de coryza et de rhume en *septembre* 1932. La toux s'est ensuite progressivement aggravée et il a été pris de « quintes affreuses » avec rejet de pus noirâtre, parfois sanguinolent, remplissant trois crachoirs par jour.

Une radiographie a été faite (fig. 1) dont voici le compte rendu : « A la base pulmonaire gauche, ombre de forme à peu près arrondie, obscurcissant presque entièrement la partie inférieure du champ pulmonaire. Cette ombre présente à sa partie supérieure un niveau horizontal surmonté d'un espace clair en forme de demi-lune » (*23 décembre*).

La température, prise irrégulièrement, paraît s'être tenue aux environs de 38°, avec accès à 39°.

L'intéressé se sait donc atteint d'un abcès du poumon gauche qu'il a cru en voie de guérison, l'expectoration ayant à peu près cessé. Mais il se préoccupe de la réapparition des quintes de toux, quintes atroces, incessantes, provoquées par le moindre mouvement, accompagnées du rejet d'une mousse écumeuse. Il s'inquiète aussi d'une douleur sourde survenue dans l'épaule droite.



Mars 1933, après injection de lipiodol (fig. 2).

Aucun signe stéthoscopique n'est perceptible. Un examen radioscopique pratiqué à ce moment, *fin février*, montre dans le champ pulmonaire gauche : quelques marbrures à l'emplacement de l'abcès ; dans le champ pulmonaire droit : une ombre arrondie juxta-hilaire, des dimensions d'une pomme, d'opacité homogène.

Un mois après, le 8 *mars*, les quintes ont perdu leur caractère suffocant et l'expectoration s'est établie abondante ; un crachoir de 250 centimètres cubes est rempli chaque jour, dans lequel se superposent les trois couches habituelles des suppurations pulmonaires, en haut une spume aérée, au milieu un liquide verdâtre avec crachats

purulents, en bas un magma sanieux. Ces crachats ne renferment pas de bacilles tuberculeux ; ils sont riches en streptocoques. Pas d'odeur. La douleur est de plus en plus accusée dans l'épaule droite. L'amaigrissement est marqué. Peu de fièvre. Réaction de Wassermann négative.

L'exploration du thorax droit montre en arrière une large matité suspendue. Au-dessus de cette matité, la respiration est normale ; à son niveau elle est absente ; au-dessous, nombreux râles crépitants. A gauche, la sonorité et le murmure vésiculaire sont normaux.

Une nouvelle radiographie est pratiquée après injection de lipiodol (fig. 2). Elle montre sur le poumon droit une énorme masse arrondie, à contours effilochés, étendue de la région hilaire à l'aisselle. Sur le poumon gauche se rencontrent, au lieu et place de l'abcès primitif, quelques travées peu denses et une petite tache claire sans niveau liquide.

Un auto-pyovacccin par passage sur le cobaye est préparé.

Quelques jours après, vers la fin du mois, une nouvelle vomique se produit avec rejet à pleine bouche de pus nauséabond. L'expectoration se poursuit au rythme de quatre ou cinq verres de pus par jour. Le foyer opaque du poumon droit est alors remplacé par une vaste cavité hydroaérique à niveau liquide qui mesure en orthodiagramme 10 centimètres de hauteur dont 7 centimètres d'espace clair. Au vaccin sont ajoutées des injections trachéales de pneumobiol. La position tête déclive est recommandée pour la nuit.

Le 10 *mai*, soit un mois et demi après la vomique, les crachats ne remplissent plus qu'un verre par jour, ceux du matin seuls sont d'odeur fétide. La douleur de l'épaule a disparu. La température n'atteint pas 38°. L'appétit est revenu. A l'écran, la cavité est remplacée par une tache gris clair uniforme, sans niveau liquide, entourée d'ombres floconneuses plus foncées. Au-dessous persistent de larges taches de lipiodol.

Fin juin, la guérison clinique est acquise ; la toux a à peu près disparu, les quelques crachats encore rejetés sont clairs et inodores. Le teint est rose, le poids a augmenté de 12 kilogrammes. A l'auscultation, la respiration est humée, sans râles humides dans les deux poumons. L'examen radioscopique ne montre plus trace d'abcès.

Le malade reprend ses occupations. L'expectoration se tarit. L'emphysème, qui est antérieur aux abcès, persiste. La guérison se maintient.

La succession de ces deux abcès fait présumer l'ensemencement d'un poumon par l'autre. Sur le terrain clinique, le second abcès se manifeste alors que le premier est en voie de résolution. Sur les radiographies, le germe du deuxième abcès se montre sous la forme d'une tache peu dense, étoilée, juxta et extra-hilaire, quand le premier est arrivé à sa pleine maturité et a déjà commencé son évacuation.

Les radiographies ultérieures font assister à l'évolution de l'abcès. Un mois après la constatation de son ébauche, il est constitué par une masse opaque arrondie, des dimensions d'une pomme, couvrant l'ombre hilaire, à contact médiastinal, développée dans le champ pulmonaire. Un mois plus tard encore, ce sont les deux tiers du champ pulmonaire qui sont infiltrés du médiastin à la paroi axillaire avec intégrité d'une zone pulmonaire au-dessus et à la base. Puis c'est la formation d'une vaste cavité avec air et liquide et sa réparation intégrale.

Non moins remarquable est aussi la guérison spontanée de ces deux abcès malgré leurs dimensions et l'étendue des pertes de substance. L'autopyovaccin suivant la méthode de L. Bernard et Pellissier, les injections trachéales antiseptiques, ont donné l'impression d'une action éminemment favorable.

L'IMPORTANCE CROISSANTE DE LA LAMBLIASE DANS L'ÉTIOLOGIE DES COLITES

PAR

le Dr H. GAEHLINGER
Médecin consultant à Châtel-Guyon.

La lambliase intestinale a pendant longtemps été considérée comme une curiosité clinique, mais, depuis quelques années, les observations de cette affection se sont multipliées à tel point que certains auteurs commencent à douter de la spécificité de ce parasite. Nous ne partageons d'ailleurs nullement cette opinion et nous sommes d'avis que la constatation de lamblias dans un examen coprologique implique la nécessité d'un traitement parasiticide continu et méthodique.

Le plus habituellement, la lambliase débute par une phase diarrhéique, puis, assez rapidement, la diarrhée ne survient plus que par intermittences plus ou moins éloignées ; dans l'intervalle des crises, il ne subsiste qu'un état de colite chronique

avec selles habituellement pâteuses du type fermentatif.

Ce qui caractérise les lambliases chroniques et peut servir à orienter le diagnostic, c'est la fréquence des troubles hépato-vésiculaires, sensibilité vésiculaire, parfois même un léger subictère et un état nauséeux. Ces troubles vésiculaires et hépatiques s'expliquent d'ailleurs parfaitement, puisque, en collaboration avec M. le professeur Carnot et Libert, nous avons montré que, chez les malades qui présentent à l'examen des selles des kystes de lamblias, il est habituel de trouver dans la bile B ou bile vésiculaire d'innombrables lamblias vivantes et mobiles. A l'heure actuelle, ce fait, d'abord contesté, est admis par la plupart des auteurs qui ont répété ces recherches.

Pour faire le diagnostic de lambliase, il était admis jusqu'ici qu'il suffisait de faire l'examen des selles à froid et que la découverte des kystes permettait le diagnostic. Cependant les recherches de Deschien avaient montré l'existence de phases négatives, durant habituellement douze jours, pendant lesquelles la recherche des kystes pouvait être infructueuse. Les formes végétatives, vivantes et mobiles, étaient rarement rencontrées dans les colites chroniques et semblaient réservées aux grandes poussées aiguës de la maladie.

Nous avions pensé que le refroidissement des selles et le retard apporté à leur examen pouvait modifier certains caractères extérieurs des fèces et les proportions des acides organiques et de l'ammoniaque. C'est pourquoi, après entente avec notre confrère le Dr Rayrolles, nous avons demandé à nos malades, et plus particulièrement à ceux qui présentaient une colite à selles molles, de se rendre au laboratoire pour leur exonération intestinale, de façon à ce que l'examen fût immédiat. Cet examen immédiat est très difficile en médecine urbaine, du fait de l'éloignement du laboratoire et des occupations de son directeur ; il est très facile à obtenir dans une station spécialisée, parce que nos malades sont inoccupés et parce que les distances de l'hôtel au laboratoire sont toujours minimes.

A notre surprise, l'examen immédiat des selles nous donna, au point de vue parasitaire, les résultats suivants qu'avec notre confrère Rayrolles nous avons communiqués au Congrès de la colibacillose à Châtel-Guyon.

Sur 318 cas de colites chroniques à selles molles ou liquides, nous avons trouvé 70 fois des lamblias sous leur forme végétative, 32 fois des kystes de lamblias, 4 fois des amibes dysentériques vivantes et 11 fois leurs kystes, 10 fois des amibes du côlon végétatives et 35 fois leurs kystes.

Nous ne voulons retenir de cette statistique que l'énorme proportion, jusqu'ici insoupçonnée, de la lambliase, et ce fait nouveau que les lamblias vivantes sont deux fois plus fréquentes que les formes kystiques. Cependant, nous ferons remarquer que les éléments de cette statistique sont faussés par ce fait qu'à Châtel-Guyon, nous avons un recrutement tout à fait spécial de malades chroniques qui traînent souvent depuis des années de très anciennes colites. Néanmoins, cette proportion de 70 cas de lambliase végétative pour 32 formes kystiques est contraire à toutes les données classiques. Il faut faire observer également que parmi les 32 formes kystiques, il existait deux fois coexistence de lamblias vivantes.

Nous nous sommes demandé si cet examen des selles à chaud était une nécessité absolue et s'il ne suffirait pas de laisser les selles à l'étuve à 37° pour trouver encore des lamblias vivantes au bout de quelques heures. Contrairement à ce qui se passe pour les amibes, les lamblias ne restent habituellement pas vivantes à l'étuve et, en moyenne au bout d'une demi-heure, non seulement leur mobilité si caractéristique est disparue, mais encore on ne trouve plus trace du parasite. Il se fait une lyse totale qui paraît le témoignage d'une fragilité particulière *in vitro* d'un parasite qui, *in vivo*, est au contraire d'une résistance extraordinaire aux agents thérapeutiques habituels. Dans quelques cas exceptionnels, les lamblias restent vivantes pendant une heure ou deux ; il s'agissait le plus souvent de selles acides.

Nous avons eu d'ailleurs la satisfaction d'apprendre que notre confrère de Lille, Buttiaux, poursuivant des études sur les lamblias dont la publication est prochaine, a fait les mêmes constatations ; qu'en particulier, il est d'accord avec nous sur ce point si spécial de l'impossibilité de conserver des lamblias vivantes dans des selles laissées à l'étuve et sur l'existence de cette lyse totale du parasite. Même dans le milieu biliaire, il ne serait pas possible de conserver longtemps des lamblias vivantes, et ce phénomène de lyse est également observé.

Il est d'ailleurs à remarquer que Montel trouve une proportion de formes végétatives aux formes kystiques tout à fait analogue, puisqu'en face de 47 cas de lambliases végétatives, il ne trouve que 24 cas de formes kystiques.

Cette fréquence du parasitisme par les lamblias explique, tout au moins pour une part, la fréquence des heureux résultats que donnent le stovarsol et le tréparsol dans le traitement des colites chroniques et en particulier dans les formes fermentatives. C'est ainsi qu'Arbeit a signalé les

succès obtenus par l'emploi du stovarsol à titre de traitement d'épreuve dans certaines colites dont la nature parasitaire n'a pu être microscopiquement démontrée, mais que la symptomatologie, les caractères évolutifs et certains signes tels que l'éosinophilie rapprochent des colites parasitaires.

Faut-il donc en conclure que, faute de pouvoir faire l'examen des selles à chaud, il est plus expédient de donner systématiquement du stovarsol ou du tréparsol dans tous les cas de colite traînante, surtout lorsqu'il existe en même temps une symptomatologie hépato-biliaire? Nous ne croyons pas que telle soit la véritable voie. Les colites à lamblias sont d'une ténacité parfois désespérante et nous ne pouvons arriver à un résultat favorable que par la régularité et la continuité du traitement antiparasitaire. Si nous donnons le stovarsol ou le tréparsol au hasard, sans la base d'un examen coprologique, nous aurons naturellement tendance à abandonner la médication dès que l'amélioration se sera affirmée et, faute de preuve, il nous sera difficile d'exiger de notre malade qu'il suive pendant plusieurs années une thérapeutique recommandée sur une simple impression. Nous préparons ainsi le terrain pour des rechutes éventuelles. De plus, ces médications ne sont pas anodines et ne peuvent être administrées sans surveillance chez les insuffisants hépatiques.

Nous savons combien cette nécessité de l'examen immédiat et à chaud est gênante tant pour le malade que pour le laboratoire ; en l'état actuel de nos connaissances, nous y sommes cependant contraints du fait de la fragilité jusqu'ici insoupçonnée de ce parasite.

RUBÉOLE BIOTROPIQUE DU NEUVIÈME JOUR, SURVENUE AU COURS DU TRAITEMENT PAR LE TRÉPARSOL, CHEZ LA MÈRE, ET RUBÉOLE VRAIE CHEZ L'ENFANT TRANSMISE PAR LA MÈRE

PAR

Mme le Dr M. SPITZER
Ex-chef de clinique de la Clinique dermatologique de Prague et de la Polyclinique « Charité » de Budapest.

Il s'agit d'une malade, Mme M. M..., âgée de trente ans, qui vient consulter le 29 janvier 1935 pour différents troubles et chez qui les examens révèlent une spécificité ancienne. Pour cette raison, j'institue chez elle un traitement par voie buccale qui consiste en absorption quotidienne de trois comprimés de tréparsol.

Le 31 janvier 1935, la malade commence son traitement. Or, le 8 février 1935, donc exactement le neuvième jour du traitement, je suis appelée près de la malade qui se plaint de maux de tête, se dit le cou enflé et aperçoit des rougeurs de la face ; le thermomètre montre 39°,2.

A l'examen, je trouve une grosse adénopathie cervicale, mais les autres ganglions présentent également une augmentation de leurs volumes, ainsi ceux des aisselles et de la région inguinale.

La face, le cou, le tronc, les membres — en somme, tout le corps présente un exanthème. Cet exanthème, d'un rouge vif, est composé sur la face de petites macules veloutées, douces au toucher. On trouve par endroits quelques papules. Les joues et le menton sont pris; sur le tronc on trouve de larges placards; sur les membres ce sont de véritables larges nappes légèrement cyanotiques; entre les placards, nombreux intervalles de peau saine. Tout l'exanthème est légèrement prurigineux. Je fais le diagnostic d'une rubéole.

Le 10 février 1935, donc deux jours après, la fièvre tombe et en quatre jours l'éruption est disparue, il ne restait que quelques ganglions cervicaux et tout rentrait dans l'ordre.

Le 20 février 1935, on m'appelle de nouveau, mais cette fois-ci, il s'agit d'un enfant âgé de quatre ans et demi, qui est le fils de la malade en question.

Je me trouve en présence d'un petit garçon qui paraît bien fatigué, abattu, qui a une température de 39°,5, qui se plaint de sa bouche et refuse de manger.

A l'examen, je trouve de nombreux ganglions cervicaux; dans la bouche, une stomatite érythémato-pultacée; les parties latérales du cou présentent un exanthème rouge, composé de placards rouges et de macules.

Le [illegible]1 février 1935, la fièvre persiste et la face est également couverte d'un exanthème de couleur écarlate et velouté; sur la partie supérieure du thorax, la même éruption; sur le reste du corps, quelques plaques aberrantes légèrement papuleuses par endroits, mais l'exanthème est très peu abondant, laissant de grands inter-

valles de peau saine; mais, malgré tout, je peux — sans aucune difficulté — faire le diagnostic d'une rubéole.

Je tiens à dire que cet enfant n'a pris auparavant aucun médicament, n'a fréquenté aucune école, n'a joué avec aucun de ses camarades depuis plus de trois semaines et n'a eu jusqu'à ce jour aucune maladie contagieuse.

Par contre, cet enfant a dormi dans le même lit que sa mère, avec elle, et il y couchait le jour même où la mère vit apparaître son érythème biotropique.

Dix jours sont écoulés depuis l'apparition de la rubéole maternelle et les premières manifestations de la vraie rubéole de l'enfant.

Pour les lésions de la bouche, j'ai fait plusieurs prises qui ont montré la présence de streptocoque en chaînettes.

Les préparations ont été colorées au Gram et par le bleu de Lœffler.

Le 15 février, la fièvre est complètement tombée, la bouche va bien, l'exanthème est disparu, il ne reste que l'adénopathie cervicale.

Le 18 février, on m'avertit que l'enfant a de la fièvre. J'examine l'enfant et je trouve une otite moyenne.

Le 19 février, l'otite se draine, il y a un écoulement abondant.

Le 23 février, malgré le bon drainage, la fièvre persiste et je fais faire chez l'enfant une large paracentèse.

Le 25 fevrier 1935, malgré la paracentèse la fièvre reste élevée; alors je fais une piqûre de septicémine (intramusculaire) et le lendemain la température est de 36°,9.

L'enfant va actuellement bien et il est guéri de sa rubéole et de la complication de sa rubéole, de l'otite moyenne.

De ces deux observations résulte :

1° Que la malade a présenté une fièvre éruptive apparue *le neuvième jour* d'un traitement arsenical par voie buccale, que cette fièvre éruptive avait tous les caractères d'une rubéole typique;

2° Que cette fièvre éruptive du neuvième jour ne se distinguait nullement de ses sœurs authentiques, car elle a été même contagieuse et a contaminé l'enfant qui a été en contact avec la mère;

3° Que l'enfant a fait après une incubation habituelle une rubéole vraie incontestable.

Ces observations ne sont autre chose que de simples constatations de faits, ne doivent être autre chose qu'une goutte d'eau qui se précipite dans la mer, une affirmation d'un simple soldat dans l'armée des preuves, qui vient rendre hommage à la grande idée du biotropisme.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Contribution à l'étude de la péricardite calcifiante.

On a publié récemment plusieurs observations de cette curieuse affection, d'étiologie souvent obscure, parfois tuberculeuse. G. BARBACCI (*La Radiologia medica*, mai 1935) en rapporte un nouveau cas tout à fait latent au point de vue clinique. Les seuls symptômes notés étaient une fièvre isolée survenue huit ans auparavant et qui avait disparu complètement depuis trois ans, et des douleurs épigastriques vagues qui motivèrent l'examen radiologique. Ce dernier montra des images tout à fait caractéristique de péricardite calcifiante.

JEAN LEREBOULLET.

Diathermie du sinus carotidien dans l'hypertension.

On sait l'importance qu'on attache actuellement au rôle du sinus carotidien dans le mécanisme régulateur de la tension artérielle ; sa stimulation produit en effet expérimentalement un réflexe dépresseur. Chez l'homme, il est facilement accessible à travers les tissus grâce à sa position superficielle ; aussi a-t-on essayé d'utiliser son excitation pour lutter contre l'hypertension artérielle et a-t-on employé avec des succès inégaux des excitations mécaniques, chimiques, radiologiques.

M. SORRENTINO (*La Riforma medica*, 23 février 1935) a essayé à cet effet la diathermie et rapporte les résultats obtenus chez 16 malades atteints d'hypertension artérielle avec ou sans sclérose rénale ; il a choisi des malades chez lesquels plusieurs mesures successives de tension artérielle avaient montré la constance de cette hypertension. Il pratiqua chez ces malades des applications diathermiques de dix à vingt-cinq minutes en séries de 15 applications ; les électrodes, de 10 × 15 centimètres, étaient fixées dans la région du sinus; l'intensité variait de 350-400 à 1 000-1 100 milliampères suivant les cas. Dans l'ensemble, les résultats ont été bons et dans presque tous les cas fut notée une diminution de la pression artérielle et surtout une disparition de tous les troubles fonctionnels ; cet abaissement était de 1 à 2 centimètres après chaque séance ; après la série, on constatait un abaissement durable de 1 à 5 centimètres (pour la pression maxima). L'effet hypotensif a été beaucoup plus marqué chez les femmes. La durée de l'abaissement de la tension est d'un mois, un mois et demi. L'auteur n'a jamais eu aucun incident au cours de cette thérapeutique. Il semble qu'il s'agisse d'une méthode encourageante et qui mérite d'être essayée à nouveau.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

L'OPHTALMOLOGIE EN 1935

PAR

G. COUSIN et Mme ALIBERT

Segment antérieur.

De l'opacité cornéenne en ceinture et de son traitement (1). — J. François a observé une opacité cornéenne en ceinture chez un ancien glaucomateux de soixante-quatorze ans. Après avoir donné une description clinique et biomicroscopique de l'affection, l'auteur décrit la thérapeutique suivie; après grattage de l'épithélium cornéen au couteau de Graefe, au niveau de l'opacité, il a passé sur la région un tampon imbibé d'une solution d'acide chlorhydrique à 2 p. 100; au bout de quelques secondes la cornée s'est éclaircie jusqu'à disparition complète de l'opacité. L'acuité est passée d'un quart à un demi et deux tiers. L'analyse de quelques particules provenant de l'opacité a montré qu'il s'agissait d'une incrustation calcaire.

Érythème noueux et conjonctivite phlycténulaire (2). — M. Nobécourt et P. Ducas ont observé le cas d'une fillette de onze ans jusque-là bien portante, atteinte simultanément d'érythème noueux et de conjonctivite phlycténulaire. Rien dans les antécédents, sauf une laryngite chronique attribuée à un état lymphatique. Mais l'examen révèle une polyadénopathie, avec localisations trachéo-bronchiques des réactions cutanées à la tuberculine fortes, presque phlycténulaires. La mère de l'enfant est morte, quelques années plus tôt, de tuberculose pulmonaire

La séro floculation à la résorcine de Vernes (D.O. = 12) et la réaction de déviation du complément de Besredka sont négatives.

Deux cobayes inoculés avec 2 centimètres cubes de sang ne sont pas tuberculisés. L'évolution des deux affections qui évoluent simultanément est favorable. Quinze jours après le début de l'élément phlycténulaire conjonctival, la conjonctive peut être considérée comme guérie.

Les auteurs passent ensuite en revue les observations publiées de lésions oculaires au cours de l'érythème noueux. Ils rappellent que c'est dans la thèse de Beaudonnet, inspirée par Terson, que l'on trouve, pour la première fois, la description des lésions oculaires de l'érythème noueux, soit lésions profondes sous-conjonctivales d'évolution longue, du type de l'épisclérite, soit lésions superficielles, kérato-conjonctivales, papuleuses ou vésiculaires.

La kérato-conjonctivite plycténulaire semble ne devoir plus être considérée comme une manifestation scrofuleuse, mais comme une manifestation tuberculeuse, ou tout au moins survenant sur un terrain allergiquement tuberculeux. Les antécédents du malade, les réactions tuberculiniques, la radiographie pulmonaire pratiquée systématiquement plaident en faveur de cette opinion.

Un point de technique de la trépanation scléro-cornéenne d'Elliot (3). — M. Aurand, pour faciliter le décollement de la conjonctive du limbe, injecte sous la conjonctive, avant la confection du lambeau conjonctival, à 2 ou 3 millimètres au-dessus du point choisi pour la trépanation, un demi-centimètre cube de scurocaïne à 4 p. 100 adrénalinée. Pour obtenir l'effet maximum, l'aiguille fine à biseau court doit pénétrer de 4 à 5 millimètres en dehors, et cheminer jusqu'à ce point, son ouverture dirigée du côté du limbe.

A ce moment, l'injection est poussée brusquement pour obtenir une grosse boule d'œdème qui décollera la conjonctive jusqu'à la région transparente de la cornée et donnera une anesthésie parfaite.

Infiltration hématique disciforme de la cornée (4). — M. Schonsbœ et G. Morard présentent deux observations. Dans la première, il s'agit d'un enfant de cinq ans qui, à la suite d'une projection de fléchette dans l'œil, eut une hémorragie de la chambre antérieure. Celle-ci résorbée, il persista un disque blanc dans les couches postérieures de la cornée, qui fut pris pour un cristallin luxé.

Dans le deuxième cas, c'était un malade ayant eu une plaie pénétrante avec hernie de l'iris. Ici encore, hémorragie de la chambre antérieure et infiltration blanc jaunâtre dans les couches postérieures de la cornée simulant un cristallin luxé.

Le xérosis en clinique oculaire ; son nouveau traitement local (5). — E. Cornet étudie le xérosis. C'est un fléau oculaire répandu en Extrême-Orient et qui cause de nombreuses cécités. Il peut facilement guérir localement, mais son pronostic reste grave en raison de l'altération de l'état général. Le traitement rationnel complet, proposé par l'auteur, est le suivant :

Injection sous-conjonctivale de lait frais stérilisé à 115° pendant vingt minutes (un demi à 1 centimètre cube par œil tous les deux, trois, quatre, cinq jours);

Instillation d'huile d'olive ou de foie de morue;

Ingestion de lait de femme ou de lait cru de vache saine ou de lait bouilli ;

Ingestion de jaunes d'œufs, légumes verts, oranges et d'huile de foie de morue ;

Sérum de Quinton. Hépatophagie de Trantas.

Traitement pulmonaire et intestinal approprié.

En cas d'ulcère xérosique, supprimer les instillations d'huile d'olive et de foie de morue ou les employer tyndallisées et l'on associera l'atropine ou l'ésérine à l'argyrol ou l'argovyl.

Nouveau procédé de transplantation du tissu cornéen (6). — E.-G. Lazareff avait fait cinq

(1) *Soc. d'ophtalmologie de Paris*, 15 décembre 1934.
(2) *Presse médicale*, n° 62, août 1934.
(3) *Société d'ophtalmologie de Lyon*, 11 décembre 1934.
(4) *Société d'ophtalmologie de Paris*, 19 janvier 1935.
(5) *Annales d'oculistique*, t. CLXXI, juin 1934.
(6) *Sovietskivestnik oftalmologini*, 1934, t. IV.

essais de transplantation totale de la cornée ; dans quatre cas, la cornée s'est opacifiée, mais dans un cas elle est restée transparente pendant plusieurs années (dans ce dernier cas des précipités sur la Descemet ont fait leur apparition et la pupille a été obstruée par des exsudats).

Ensuite, l'auteur a essayé de trouver un autre procédé de transplantation partielle qui permettrait la fixation de la greffe et sa prise. Pour réduire le traumatisme au minimum, il prélève un greffon composé de tissu cornéen et conjonctival qu'il fixe par des sutures conjonctivales, sans passer les fils par la cornée ni par la sclérotique. Pour cette opération, il se sert d'une lamelle rectangulaire d'acier de 3, 4 et 5 millimètres de largeur et 12 millimètres de longueur ; la surface de cette lamelle épouse la convexité cornéenne et l'incision avec le couteau de De Graefe se fait le long des bords de cette lamelle. Il tient cette lamelle à l'aide d'une tige métallique Vu l'absence de cas de leucome de la cornée, l'auteur a essayé de greffer sur des yeux glaucomateux; le tissu cornéen a bien pris et, chose curieuse, le tonus est redevenu normal. Ainsi a-t-on pu éviter l'énucléation dans plusieurs cas.

Les ultra-violets en thérapeutique oculaire. Étude sommaire de l'action d'autres formes d'énergie radiante (1). — Les ultra-violets ont été appliqués sous forme d'irradiation générale et sous forme d'irradiation locale. Cette dernière avec l'instrumentation de Dake Elder (lampe à fente de Gullstrand avec source lumineuse remplacée par une lampe à vapeur de mercure et système optique de quartz). L'auteur base son travail sur le résultat obtenu par 136 traitements généraux et 44 locaux.

Dans l'ensemble, son opinion est moins optimiste que celle de la plupart des auteurs, quant à l'action des irradiations générales. Il se montre cependant très satisfait des résultats dans les kératites et conjonctivites phlycténulaires, dans les blépharites et dans certaines irido-cyclites.

Le résultat des irradiations locales lui a, par contre, paru excellent dans la plupart des lésions superficielles du segment antérieur. Les lésions infectieuses de la cornée guérissent plus rapidement (ulcus rodens excepté), mais il n'a pas l'impression que la cicatrice soit moins opaque. L'action est nulle sur les cicatrices anciennes, faible dans les lésions cornéennes récidivantes. La tuberculose de l'iris paraît en bénéficier.

Quant à la curiethérapie, l'auteur ne partage pas l'enthousiasme d'autres auteurs. Action excellente dans les néoplasmes épibulbaires et orbitaires. Résultats encourageants dans certaines tumeurs intraoculaires (échec dans un cas vérifié de sarcome de l'iris, résultat cliniquement favorable dans un cas étiqueté endothéliome de l'iris). Résultats favorables dans les conjonctivites printanières, plutôt favorables dans le pemphigus de la cornée, l'ulcus rodens et les lésions tuberculeuses.

(1) Frank W. Law, Londres, édit. John Murray.

La radiothérapie a une action favorable dans les lésions tuberculeuses en général, dans certaines lésions cornéennes superficielles, en particulier dans la kératite rosacée et les érosions récidivantes. Action plutôt favorable dans le trachome, la conjonctivite printanière, le glaucome et les hémorragies rétiniennes.

Les infra-rouges n'ont pas d'action thérapeutique. Action nocive principalement sur la cornée, le cristallin et la rétine.

Segment postérieur.

Un cas d'anévrysme artério-veineux rétinien (2). — MM. Bailliart et Laignier ont observé un cas d'anévrysme artério-veineux rétinien chez une femme de soixante-trois ans ; trois ans auparavant elle avait eu une thrombose de la veine centrale de la rétine ; les auteurs observèrent la formation de petits anévrysmes entre l'artère temporale inférieure et la veine temporale inférieure ; puis ils voient se former un anévrysme sur la veine temporale supérieure thrombosée, anévrysme indépendant de l'artère ; cette dilatation peut s'expliquer par l'artérialisation de la veine par suite des communications artério-veineuses entre les vaisseaux temporaux inférieurs.

De l'angiopathie traumatique de la rétine (Purtscher) (3). — M. Amsler rapporte 5 cas d'angiopathie traumatique de la rétine. Deux conceptions pathogéniques sont en présence :

1° La conception cranienne, celle de Purtscher et Vogt, qui rallie la majorité des opinions, où l'hypertension du liquide céphalo-rachidien joue le grand rôle et qui conduit à apparenter le Purtscher à la papille de stase ;

2° La conception oculaire pure, celle de Stahli, de Best et de Marchesain, qui fait du « Purtscher » le produit d'une contusion oculaire, et qui, par conséquent, conduit à rapprocher les taches blanches du Purtscher du trouble de Berlin.

Ces divergences de vue s'expliquent, en une certaine mesure tout au moins, pour qui relit et compare attentivement les descriptions et les dessins des différents auteurs. Des choses différentes sont décrites sous le nom d'angiopathie traumatique de la rétine de Purtscher. C'est ainsi que Stahli a décrit et représenté un trouble diffus, un « voile blanc » qui ne ressemble que de loin aux taches blanches caractéristiques de Purtscher.

C'est ainsi aussi que Best parle de régions troubles plutôt que de taches blanches bien délimitées ; ce qui explique que ces deux auteurs aient tenté de faire de l'affection de Purtscher et du trouble de Berlin, non pas une seule et même chose, mais tout au moins deux phénomènes de même essence.

Pourquoi d'ailleurs ne pourrait-il pas se produire, au cours d'un traumatisme cranien, à la fois un

(2) *Société d'ophtalmologie de Paris*, décembre 1934.
(3) *Annales d'oculistique*, t. CLXX, juillet 1934.

trouble de Berlin par commotion oculaire directe ou indirecte, et des lymphorragies en foyer typiques pour le « Purtscher » ? Un auteur italien, Farnia, a décrit un cas qui pourrait être un de ces cas mixtes, et dans lequel, selon cet auteur, les lymphorragies par rupture produiraient les taches blanches de Purtscher et les lymphorragies par diapédèse le trouble de Berlin coexistant.

Recherches sur l'existence dans le décollement de la rétine d'un trouble humoral constant (1). — MM. Jeandelize, Drouet, Verani et Baudot ont recherché dans 21 cas de diverses sortes de décollement de la rétine, le dosage de l'urée, de la cholestérine, du calcium et la chlorémie du sang total ou le taux plasmatique ou globulaire ; l'urée montre des taux très variables, 0,25 à 0,70 ; la cholestérine présente un taux inférieur à la normale, la calcémie est aussi très variable, avec hypocalcémie dans 70 p. 100 des décollements spontanés ; enfin le dosage du chlore a donné une augmentation du taux normal dans 73 p. 100 des décollements spontanés et dans un tiers des décollements traumatiques directs ; il s'agit d'ailleurs de rétention chlorurée sèche sans aucune autre manifestation d'œdème tissulaire.

L'évolution du traitement de la rétine (2). — F. Terrien, P. Veil et M.-A. Dollfus résument l'histoire du traitement chirurgical du décollement de la rétine. Deux périodes sont à envisager : ancienne et contemporaine. La thérapeutique actuelle est guidée par la *nécessité d'oblitérer la déchirure*, fait capital démontré par Gonin et sur lequel l'unanimité est faite. Quelle que soit la thérapeutique employée, thermo-ponction, galvano-puncture ou diathermo-coagulation, à la condition absolue d'obturer ou d'exclure la déchirure, les auteurs croient possible d'obtenir une guérison durable dans 55 à 60 p. 100 des cas.

Le thermo et le galvano-cautère gardent toute leur valeur pour les cas où la rétine n'est pas réappliquée avant l'intervention. La diathermie permet d'intervenir dans un grand nombre de cas (déchirures très postérieures, larges désinsertions à l'ora-serrata) regardés avant son emploi comme incurables.

Ces résultats, particulièrement encourageants s'amélioreront sans doute encore avec les perfectionnements des techniques, sans qu'il soit toujours possible cependant de prévenir rechutes et récidives. Car le traitement rationnel, le traitement prophylactique, s'adressant à ces altérations rétiniennes qui sont à la base de tout décollement, demeure encore hypothétique.

Décollement de la rétine et déficience des appareils de fixité et de soutien de cette membrane (3). — J. Rollet, étudiant les conditions anatomo-physiologiques de cette région, conclut : la rétine se décollerait par suite d'une déficience de son appareil de fixité (agents passifs et actifs, vitré, épithélium pigmentaire et limitantes), s'accompagnant de troubles concomitants identiques au niveau de son appareil de soutien ou de texture (cellules et fibres de Müller et limitantes). Ces deux appareils constituent un ensemble s'opposant au tissu nerveux noble, ensemble bien individualisé par le décollement qui traduit précisément sa souffrance.

Cette déficience, dont les causes peuvent être des plus variées, détermine des déhiscences qui, dans la continuité même de la rétine, sont les déchirures, et qui dans la contiguïté de la rétine constituent le décollement proprement dit. Sur des organes ainsi altérés en état de désunion virtuelle, des facteurs tels que pesanteur, mouvements du globe et liquide sous-rétinien ont une importance des plus grande provoquant une désunion réelle ou cliniquement évidente et modifiant l'évolution ultérieure de cette dernière. Il n'y a pas de rapport de cause à effet entre la déchirure et le décollement, ce sont deux lésions de même nature ; le liquide sous-rétinien est secondaire à la désunion rétinienne, mais il a ensuite sur l'évolution de cette dernière une influence considérable.

Arachnodactylie et subluxation du cristallin. Observation d'une famille (4). — Villard, Viallefont et Temple, après avoir rappelé les caractéristiques de cette affection : allongement et amincissement des os des quatre membres dans toute leur longueur et surtout aux extrémités, rapportent l'observation d'une famille. Le père et un enfant sont atteints de subluxation ; deux autres enfants présentent, outre la subluxation, une arachnodactylie. Cette malformation est intéressante à connaître pour les oculistes, en raison des troubles oculaires qui existent souvent en même temps.

Syndrome des sclérotiques bleues (5). — P. Bonnet et P. Wertheimer présentent une malade atteinte de cette curieuse affection caractérisée par : la fragilité osseuse, la couleur bleue des sclérotiques, la surdité.

Les antécédents de cette malade confirment le caractère familial de la maladie :

La mère avait les sclérotiques bleues, avait présenté un syndrome d'ostéomalacie à la naissance de sa fille, avait eu plusieurs fractures. Pas de surdité. Le père de la malade avait aussi les sclérotiques bleues, avait eu plusieurs fractures, mais la surdité manquait.

La malade avait eu elle-même, dans l'enfance, plusieurs fractures et elle avait présenté un syndrome d'ostéomalacie à l'occasion de ses deux accouchements. Deux ans auparavant, elle avait eu une luxation complète du genou en avant, en rapport avec une laxité articulaire marquée. Elle est porteuse d'un nodule tyhroïdien ; les radiographies montrent les lésions caractéristiques de l'affection ; les auteurs signalent le caractère géant des sinus péri-orbitaires.

(1) *Société d'ophtalmologie de Paris*, juin 1934.
(2) *Archives d'ophtalmologie*, t. LII, n° 3, mars 1935.
(3) *Archives d'ophtalmologie*, t. LI, juillet 1934.
(4) *Société d'ophtalmologie de Paris*, 21 juillet 1934.
(5) *Société d'ophtalmologie de Lyon*, 13 novembre 1934.

Les signes oculaires sont les mêmes que ceux décrits à côté des sclérotiques bleues ; la surdité manque.

Cette observation met en évidence :

L'ostéomalacie, dont les rapports avec l'affection sont mal connus et présentent un grand intérêt pour la pathogénie; la fragilité articulaire telle qu'elle a pu permettre une luxation du genou de se réaliser. Ce dernier fait permet de rapprocher cette observation de celle rapportée à la même société le 13 novembre 1934 par R. Bonnet et Paufigue.

La sympathectomie péricarotidienne comme thérapeutique de certaines lésions dégénératives de la rétine et du nerf optique (1). — A. Magitot a étudié chez l'homme les modifications circulatoires consécutives à la sympathectomie péricarotidienne uni et bilatérale. Il a constaté que cette opération, réalisée sur des malades atteints de lésions dégénératives de la rétine et du nerf optique, était susceptible de produire une amélioration visuelle parfois très importante. Il cite 6 observations de patients sur lesquels toutes les autres thérapeutiques avaient échoué. Quatre étaient des atrophies du nerf optique, une se rapportait à une chorio-rétinite pigmentaire et une à des lésions dégénératives de la rétine par sclérose des artérioles. En dehors du côté clinique, l'auteur attire l'attention sur le problème physiologique que pose cette récupération de fonction sur des organes en apparence très atrophiques. L'étude sphygmoscopique de la circulation rétinienne montre que l'amélioration visuelle est intimement liée au début à l'augmentation de la pression artérielle céphalique, mais que, plus tard, le bénéfice acquis est susceptible de persister même si la tension sanguine revient à son chiffre primitif. En ce qui concerne la circulation générale, la suppression des plexus nerveux, y compris les nerfs de Hering et les deux ganglions carotidiens, n'entraînera que rarement (1 sur 6) une modification importante et durable.

Orbite et annexes du globe oculaire.

Essais d'une thérapeutique nouvelle du trachome ; résultats (2). — Depuis cinq ans, A. Gardileic a entrepris à Zagreb une thérapeutique avec des substances alcalines dont le pH varie entre 7,5 et 8,5. Il obtint de la sorte une diminution passagère des phénomènes inflammatoires. L'auteur, pensant qu'il s'agissait là d'un traitement symptomatique, employa dans la suite des substances oxydantes. Se basant sur le fait que la libération de chlore agit sur les virus filtrants, l'auteur employa pour ses essais du benzol superoxyde ainsi que des combinaisons organiques et anorganiques de Na, Ka, Ca, Ny, Zn, Co, Hg, Ag, Au, avec dégagement de chlore. La technique consiste à mettre soit des gouttes ou de la pommade deux fois par jour, en ayant soin que la solution soit mise en contact avec tous les plis de la conjonctivite, alors que la cornée est protégée par une coque. Les résulatst de cas extrêmement graves ont été tout à fait satisfaisants, et un contrôle de trois ans n'a pas montré de rechutes.

Note préliminaire sur la présence d'éléments infra-microbiens dans les follicules trachomateux (3). — A. Cuénod a observé plusieurs centaines de cas de trachomes aux stades actifs et apporte un fait nouveau ; sauf quelques rares exceptions, il note la présence de corpuscules dans les cellules mêmes du follicule et dans leur entourage. Ces éléments intrafolliculaires ne peuvent être cultivés dans les milieux de culture actuellement connus ; leur colorabilité est faible et répond bien à ce que l'on entend à peu près aujourd'hui par infra-bactérie ou ultra-microbe, ou du moins à certains d'entre eux. Ils existent sous deux formes principales : l'une extrêmement petite, qui correspond peut-être à ce que l'on a désigné, dans les inclusions proprement dites, les « corpuscules élémentaires », l'autre un peu plus volumineuse quoique n'atteignant pas le μ et qui pourrait être l'analogue des corpuscules dits « initiaux ». Ils fourmillent dans les follicules trachomateux, remplissant le protoplasma des cellules de formation, paraissant provoquer l'hypertrophie des noyaux des cellules épithélioïdes et simultanément la lyse lente et progressive du cytoplasme de ces cellules. Dans la plupart des frottis, la forme maxima existe dans d'innombrables îlots de cytoplasme désagrégé qui paraissent nager eux-mêmes dans un milieu où pullulent les éléments de forme plus petite. Ce pullulement, à défaut de toute autre bactérie pathogène, nous paraît un indice certain que l'on ne se trompe pas beaucoup en lui attribuant une réelle importance dans l'étiologie de la maladie. A. Cuénod, soupçonnant au trachome une origine phtiriasique, a recherché et rencontré de corpuscules analogues dans les cellules épithéliales de l'extrémité inférieure du tube digestif de *Phitirius pubis* (var. *minimus*), recueillies sur les bords des paupières de malades indigents. Des études ultérieures permettront peut-être d'éclairer l'origine ou tout au moins préciser l'un des facteurs possibles de transmission de la maladie.

Un cas de syndrome atypique de Mikulicz (4). — M. Marquez (Madrid) a observé un cas de syndrome atypique de Mikulicz ; dans ce cas, il existait une grande tuméfaction des deux glandes lacrymales, de quelques glandes de Krause, des glandes parotidiennes, particulièrement de la gauche, et d'une partie des glandes sous-maxillaires. Après extirpation des tumeurs lacrymales, la radiothérapie fut appliquée sur la plaie opératoire ainsi que sur les autres glandes, non extirpées. On trouva, à l'examen histologique, un tissu lymphoïde sans vestiges de tissu glandulaire. L'auteur fait, à cette

(1) *XLVII*e *Congrès de la Société française d'ophtalmologie*, Paris, mai 1934.

(2) *Société d'ophtalmologie de Vienne* (Autriche), novembre 1934.

(3) *Archives d'ophtalmologie*, t. LII, mars 1935.

(4) *Annales d'oculistique*, t. CLXXI, août 1934.

occasion, des considérations principalement anatomo-pathologiques, au sujet de l'infiltration lymphoïde et des lésions qui, de foyers lointains, peuvent la produire ou la soutenir.

Syndromes oculaires et généraux.

Étude sur les modifications du champ visuel dans les syndromes hyperthyroïdiens et parabasedowiens (1). — P.-L. Drouet, P. Jeandelize et A. Gault (de Nancy) insistent sur l'utilité et la nécessité de l'étude systématique du champ visuel dans tous les cas cliniques où l'hypophyse est susceptible de jouer un rôle. Il faut donc étendre largement le champ de cet examen ; celui-ci permet dans bien des cas de mettre en évidence le rôle de la glande pituitaire dans un certain nombre de syndromes et par conséquent d'en éclairer la pathogénie. Depuis quelques années, les moyens d'investigation des fonctions hypophysaires se transforment et s'accroissent par un certain nombre de réactions biologiques effectuées à partir du sérum ou des urines.

Les faits qui font l'objet de ce mémoire s'associent donc très heureusement à ces réactions humorales ; et bien que toutes ces méthodes ne permettent encore que d'apprécier la suractivité de l'hypophyse, elles n'en constituent pas moins un progrès, puisqu'elles peuvent montrer l'intervention de cette glande dans des états pathologiques, où jusque-là son rôle semblait nul ou hypothétique.

Amaurose hystérique. Guérison (2). — Pierre Dupuy-Dutemps présente un cas d'amaurose hystérique, actuellement guérie. L'auteur insiste sur la valeur diagnostique des troubles associés : anesthésie cornéenne avec conservation du réflexe de clignement, anesthésie cutanée périorbitaire. M. Baillart proteste contre l'appellation d'amaurose hystérique; il est préférable d'user du terme pithiatisme et on peut se demander si dans le cas présenté il s'agit d'une amblyopie simulée ou pithiatique.

Pour M. L. Dupuy-Dutemps, le terme d'hystérie n'est nullement opposé au terme de pithiatisme qui fut proposé par Babinski. Mais il ne faut pas attribuer à de la simulation des troubles pithiatiques qui sont parfaitement caractérisés, nés de l'auto-suggestion et curables par persuasion. Dans le cas présent, l'existence d'une anesthésie sensitive et sensorielle de la moitié droite de la tête était un fait réel. D'autre part, on ne peut nier l'existence chez les pithiatiques du rétrécissement concentrique du champ visuel dès le premier examen.

En général, la guérison est facilement obtenue par persuasion.

M. Terson rapporte un certain nombre d'observations de troubles oculaires d'origine « hystérique ».

M. Morax dit que Babinski faisait rentrer dans le pithiatisme tous les troubles que la suggestion pouvait reproduire. Chez de tels malades, il y a lieu de remarquer que le rétrécissement du champ visuel n'entraîne aucun trouble dans l'orientation.

M. E. Hartmann rappelle les idées de son maître Babinski sur les accidents hystériques. Ils sont à distinguer nettement de la simulation et évidemment encore plus catégoriquement des troubles organiques. L'exécution à elle seule ne suffit à provoquer des accidents hystériques, une suggestion doit s'y ajouter. Si l'on veut rechercher ce qui constitue le terrain de l'hystérie, il ne faut pas s'attendre à trouver des modifications physiques, mais bien psychiques : la constitution imaginative et la mythomanie de Dupré.

Les réactions méningées de l'ophtalmie sympathique (3). — Corcelle étudie les réactions méningées de l'ophtalmie sympathique à propos de deux observations, et conclut :

L'ophtalmie sympathique peut donner des réactions méningées, ainsi qu'en témoignent les deux observations citées.

Ces réactions sont cliniquement silencieuses. Il faut les rechercher par l'étude systématique du liquide céphalo-rachidien. Elles sont constituées par une lymphocytose et des troubles chimiques (hyperglycorachie). Leur évolution est bien caractéristique de l'affection qu'elles accompagnent.

Des troubles vestibulaires latents peuvent être relevés.

Il semble donc que, dans l'étude de la pathogénie de l'ophtalmie sympathique, il y aura lieu de tenir compte de la réaction méningée indiquant probablement le passage par cette voie de l'agent causal.

Arachnoïdite opto-chiasmatique avec cécité totale. Intervention. Amélioration (4). — Bailliart, David et Mme Schiff-Wertheimer rapportent l'histoire d'un malade atteint de cécité récente, pouvant faire envisager soit une atteinte des nerfs optiques, par une lésion infectieuse que les commémoratifs de grippe, d'abcès dentaire rendaient vraisemblable, soit une tumeur cérébrale vers laquelle le diagnostic était orienté par les céphalées, l'atteinte successive des nerfs craniens, l'anémie et l'aspect même du fond d'œil (papille atrophique à gauche, hyperémie à droite).

Après examen radiographique négatif, le diagnostic le plus probable semblait être celui d'arachnoïdite opto-chiasmatique. Il fut confirmé par l'intervention qui amena, d'un côté au moins, une récupération de la vision périphérique et une amélioration de la vision maculaire (1/50).

Stase papillaire bilatérale avec hypertension du liquide céphalo-rachidien, sans tumeur (5). — M. Barre donne l'observation de deux malades ayant une stase papillaire volumineuse. Les signes cliniques coexistants n'étaient pas caractéristiques d'une tumeur, et l'auteur refusa l'opération décompressive. La guérison survint en dix-

(1) *Annales d'oculistique*, t. CLXXI, juin 1934.
(2) *Société d'ophtalmologie de Paris*, 19 janvier 1935.
(3) *Archives d'ophtalmologie*, t. LII, mai 1935.
(4) *Société d'ophtalmologie de Paris*, juin 1934.
(5) *Revue neurologique*, XLe année, t. I, n° 1.

huit mois dans les deux cas. Il semble que le premier malade ait fait une encéphalite post-infectieuse avec hypertension intracranienne. Le deuxième aurait eu une épendymite séreuse aiguë.

Les états spasmodiques du releveur de la paupière supérieure par lésion centrale en foyer (1). — M. Roussy et Mlle G. Lévy notent chez un pseudo-bulbaire, avec hémiplégie gauche, une pseudo-exophtalmie due à un spasme tonique des paupières supérieures, réduisant la durée de l'occlusion volontaire. Le clignement est normal. Le reste de l'examen oculaire est exempt de particularités. Il n'y a ni diplégie faciale, ni maladie de Basedow.

A cette occasion, les auteurs passent en revue les cas analogues.

1° Le spasme du releveur palpébral peut coexister avec des lésions paralytiques dans le territoire du III, ou avec un syndrome de Parinaud.

2° Comme dans l'observation, le spasme isolé du releveur peut exister à la suite de lésions cérébrales, en foyer, sans atteinte de la musculature oculaire.

3° On a pu voir un signe de De Graeffe, forme atténuée de ce spasme au cours de certaines affections cérébrales.

La lésion causale semble être pédonculaire : elle ne s'explique bien ni par l'atteinte des noyaux du III, ni par une lésion de la commissure postérieure, et l'on ne peut mettre en doute l'existence de spasme isolé du releveur.

LES RÉACTIONS OCULAIRES AU COURS DES MÉNINGITES SÉREUSES

PAR

le Pr Félix TERRIEN

Généralités. — La notion des méningites séreuses est de date relativement récente, puisque sa réalité même à l'état de pureté avait été contestée par certains, cette soi-disant méningite séreuse isolée étant toujours pour eux l'indice d'une tumeur cérébrale méconnue.

Toutefois les examens anatomiques ont montré la réalité de semblables méningites. Le professeur Claude, dans un important mémoire, a établi par nombre d'observations que ces cas étaient beaucoup plus fréquents qu'on pouvait le supposer (2).

(1) *Revue neurologique*, XLIe année, t. II, n° 4.

(2) H. CLAUDE, Hypertensions intracraniennes et méningites séreuses (*Questions neurologiques*, Paris, 1922, Masson et Cie édit.).

On décrit sous ce terme, on le sait, une distension des ventricules résultant d'une hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien. Cette hypersécrétion est le fait principal, se produisant sous l'influence d'infections atténuées, d'excitations réflexes ou d'irritations toxiques de l'épendyme et des plexus choroïdes, d'où le terme d'épendymite séreuse qui lui a encore été donné.

Étiologie. — Cette épendymite reconnaît des causes multiples. Ce sont tout d'abord toutes les infections, en particulier les infections atténuées, et le professeur Marfan a bien insisté sur les hydrocéphalies consécutives à des infections gastro-intestinales (3).

Ailleurs, il s'agit d'infections générales atténuées (pneumocoque, bacille d'Eberth), d'infections obstétricales et intra-utérines du produit de conception, ailleurs encore de simple grossesse, témoin une de nos observations, de néphrite, de grippe. Mentionnons des infections plus rapprochées, telles l'otite purulente chronique, l'infection des cavités nasales.

C'est encore la syphilis et surtout la tuberculose, lésions tuberculeuses atténuées, très légères, déterminant ici une hypersécrétion comparable à celle de la pleurésie séro-fibrineuse.

Cette origine tuberculeuse de bien des méningites séreuses est vraisemblablement plus fréquente qu'on ne le croit en général, de même que nombre d'iritis, souvent rapportées à toute autre cause.

Au nombre des causes toxiques, l'urémie tient une des toutes premières places. C'est par elle sans doute que se développent, à la faveur de l'intoxication saturnine, ces phénomènes d'hypertension intracranienne si souvent rencontrés chez les saturnins. Car le plomb détermine des réactions méningées se traduisant par une hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien, avec lymphocytose très accusée, ce qui explique dans ces méningites séreuses l'apparition précoce de la stase papillaire et des troubles visuels.

Le mécanisme dans tous ces cas est facilement explicable : l'hydrocéphalie ventriculaire résulte à la fois de l'hypersécrétion considérable du liquide céphalo-rachidien, à la suite de l'inflammation de la toile choroïdienne, et aussi d'une hypo-excrétion, du fait de l'oblitération de ses orifices de communication, par les trous de Monro et de Luschka, avec les lacs arachnoïdiens de la face inférieure du cerveau.

Nous comprenons que les traumatismes (frac-

(5) MARFAN, Hydrocéphalie et encéphalopathies chroniques consécutives à la gastro-entérite des nourrissons (*Revue des maladies de l'enfance*, octobre 1896).

tures de la base du crâne, etc.) puissent aussi provoquer semblables méningites. Car la quantité de liquide céphalo-rachidien, — produit de sécrétion de la toile choroïdienne, qui, lorsqu'elle est étalée, représente une surface d'un mètre carré, — n'est pas moindre de 150 grammes et se renouvelle cinq à six fois dans les vingt-quatre heures. Aussi, n'est-il pas étonnant qu'on ait pu, dans les écoulements consécutifs aux fractures de la base du crâne, recueillir jusqu'à 700 et 1 000 grammes de ce liquide dans les vingt-quatre heures.

On a vu même des traumatismes craniens légers, sans fracture, provoquer une hypertension ventriculaire, vraisemblablement par irritation des plexus chroroïdes sous l'influence de déchets toxiques.

Claude a même insisté sur ces hypertensions réflexes, sans modification du liquide céphalo-rachidien, survenant sous l'influence de lésions à distance et disparaissant avec elles. Il vit céder, par exemple, un syndrome céphalalgique avec hypertension modérée grâce au traitement d'une ulcération du col de l'utérus et d'une déviation de la cloison du nez.

Parfois la méningite était consécutive à des blessures oculaires ou des maxillaires, à une sinusite, à une mastoïdite.

Ces méningites ou épendymites séreuses se traduisent à la fois par des symptômes généraux et par des symptômes oculaires, ces derniers de beaucoup les plus importants, parce que plus caractéristiques et parce que le plus important de tous, la stase papillaire, essentiellement objectif, nous permet aussitôt de conclure à un syndrome d'hypertension intracranienne.

Formes cliniques. — Les symptômes généraux, assez variés, se ramènent précisément à des troubles d'hypertension intracranienne. Suivant la prédominance de tel ou tel on a décrit des formes diverses.

Il est une forme céphalalgique où la céphalalgie prédomine ou même existe seule ; ce sont alors les céphalées de l'hypertension intracranienne, avec leurs caractères habituels : céphalée continue, avec exacerbations, et souvent localisation du côté où l'hydrocéphalie ventriculaire est la plus accentuée.

Dans une autre forme, méningo-encéphalopathique, ou forme méningitique, les symptômes méningés prédominent : vertiges, nausées, vomissements, plus rarement des contractures, de la raideur de la nuque, du signe de Kernig : l'essai d'extension des cuisses chez le malade assis est très douloureux ou impossible.

Ces deux types de contractures, qu'on retrouve si souvent dans les méningites, ne se rencontrent guère dans les épendymites séreuses, car il s'agit ici d'une distension ventriculaire et la méninge réagit peu.

Enfin on observe une forme tumorale, ou de pseudo-tumeur cérébrale, où sont réunis tous les symptômes de l'hypertension intracranienne. Aux céphalées s'ajoutent les réactions méningées, les vomissements, quelquefois des signes de localisation, notamment de localisation cérébelleuse, caractérisés par des vertiges, par une apparence ébrieuse : le malade est titubant, chancelant, présente souvent une latéropulsion, des phénomènes de dysmétrie.

Symptômes oculaires. — Ces symptômes oculaires nous intéressent au premier chef.

D'ailleurs, les réactions oculaires au cours des méningites en général sont particulièrement fréquentes. Déjà, en 1919, avec M. Bourdier, nous avions pu, sur 42 observations de méningites cérébro-spinales, noter 16 cas de stase papillaire et 3 de neuro-rétinite, retirant de notre examen l'impression d'une participation presque constante des tractus optiques aux désordres inflammatoires (1). Trois décès survenus les premières semaines de la maladie nous ont permis de surprendre les lésions à leur début et de conclure à un type anatomo-pathologique nettement défini, caractérisé non par une névrite proprement dite, mais par une périnévrite optique diffuse, conséquence de la propagation de l'infection méningée le long des gaines du nerf optique, à la même période et de la même manière qu'au cerveau et à la moelle.

Nous désirons attirer ici l'attention sur quelques cas types de stase papillaire, symptomatique d'hypertension intracranienne, qu'on peut observer en dehors de toute tumeur cérébrale. Ils se rapportent à ces faits assez disparates, tant par leur étiologie que par leur évolution subaiguë ou chronique, mais reliés entre eux par un lien commun : l'hypertension intracranienne, s'accompagnant elle-même le plus souvent d'hyperémie ou de stase papillaire, avec modifications du liquide céphalo-rachidien, ce qui permet d'écarter le diagnostic de tumeur cérébrale.

C'est cette variété de méningite que Ronne avait rangée dans le groupe des pseudo-tumeurs. (Ailleurs, il s'agit d'arachnoïdites, toutes modalités d'étiologie fort différente, mais dont le symptôme le plus caractéristique est la stase papillaire.)

(1) F. Terrien et Bourdier, Troubles oculaires au cours de la méningite cérébro-spinale (*Archives d'ophtalmologie*, 1909, p. 301).

Car, suivant la juste remarque du professeur Claude, qui a consacré à cette question de nombreux et intéressants mémoires et a proposé ce terme de « méningite séreuse » (1), il s'agit avant tout, dans ces diverses variétés, d'une augmentation générale ou d'une accumulation du liquide céphalo-rachidien localisée, se produisant sous l'influence de réactions inflammatoires subaiguës du cerveau, de l'épendyme ventriculaire ou des méninges, réactions de causes multiples, consécutives à des infections ou à des intoxications atténuées, parfois même, nous venons de le dire, à des traumatismes.

Quel que soit le siège de l'hydrocéphalie interne (épendymite ventriculaire), externe (méningite séreuse diffuse), souvent les deux réunies, le symptôme objectif essentiel est l'apparition plus ou moins rapide d'une stase papillaire bilatérale, associée aux signes habituels d'hypertension intracranienne : céphalées et vomissements, ces derniers inconstants.

Très fréquemment, à ce symptôme capital que constitue la stase papillaire s'ajoutent des paralysies oculo-motrices. Le nerf moteur oculaire externe, du fait de sa gracilité et de la longueur de son parcours, est le plus souvent intéressé. Puis viennent la cinquième, la septième et la troisième paire.

Il n'est pas rare, en effet, d'observer, du côté de la musculature extrinsèque, des phénomènes de diplopie dus à la paralysie d'un ou plusieurs muscles droits ou obliques. C'est surtout le droit externe qui est intéressé dans ces cas, comme dans les tumeurs cérébrales. Mais cette participation du droit externe ne permet pas de porter un diagnostic de localisation ; car une simple compression à distance, une simple élévation de la tension peut entraîner sa paralysie. J'en ai vu récemment encore un exemple très net.

C'était une femme assez jeune, qui m'était amenée pour une paralysie du droit externe gauche complète ; la malade avait des maux de tête. Je constatai un léger œdème de la papille et soupçonnai l'existence d'une tumeur cérébrale.

La paralysie du droit externe persistant toujours, — on avait fait, bien entendu, le traitement hydrargyrique, — et la ponction lombaire révélant une hypertension intracranienne, M. Clovis Vincent confirma l'existence d'une tumeur cérébrale, logée en plein lobe frontal droit, comme le montrait la ventriculographie, et la malade fut confiée au chirurgien.

On ne put extirper qu'une partie de la tumeur, et la malade succomba le lendemain de l'opération. Aussi, lorsque la tumeur est non encapsulée et siège comme celle-ci en plein lobe frontal, je crois qu'il faut se contenter de la trépanation décompressive.

Notons que cette malade avait une paralysie du droit externe gauche, et portait une tumeur en plein lobe frontal droit, c'est-à-dire du côté opposé à la paralysie.

Ces paralysies du droit externe n'offrent donc aucun rapport avec la localisation de la tumeur, et dans cet exemple typique il s'agissait bien d'une paralysie par compression à distance.

Les troubles sensoriels, de beaucoup les plus intéressants, comportent des phénomènes subjectifs, se traduisant par une diminution souvent très accusée de l'acuité visuelle, et des phénomènes objectifs, la stase papillaire.

Nous avons rapporté récemment à l'Académie de médecine (2) une soixantaine d'observations de méningites séreuses, dont six personnelles. Toutes, sensiblement superposables, se rapportaient à des méningites séreuses, d'étiologies diverses, grossesse, fausse couche, grippe, otite, et se traduisant toutes par un syndrome d'hypertension intracranienne. La stase papillaire bilatérale en était le seul signe objectif, compliquée le plus souvent d'une diminution plus ou moins marquée de l'acuité visuelle et fréquemment associée à des paralysies oculo-motrices portant de préférence sur la sixième paire. Presque toutes guérirent ou s'améliorèrent, le plus ordinairement par les seules ponctions lombaires, combinées au traitement mercuriel et arsenical, parfois complétées par une craniectomie décompressive.

Si nous recherchons à l'aide de toutes ces observations qui, chose curieuse, se rapportent presque toutes à des sujets du sexe féminin, les éléments principaux de diagnostic de ces méningites séreuses, nous retrouvons, comme nous le faisions remarquer dans notre communication à l'Académie de médecine, trois signes oculaires et mieux deux signes capitaux, car le troisième n'est pas constant. Ce sont :

1° Les altérations du fond de l'œil ;

2° Les troubles visuels subjectifs ;

3° Les troubles oculo-moteurs.

1° ALTÉRATIONS DU FOND DE L'ŒIL. — Elles se traduisent, comme dans tous les cas d'hypertension intracranienne, par un œdème de la papille,

(1) H. CLAUDE, Hypertensions intracraniennes et méningites séreuses (*Questions neurologiques d'actualité*, Paris, Masson, 1922). — Volume Encéphale, Paris, 1923. *Soc. de neurologie*, avril 1910. *Presse médicale*, 22 août 1928. Rapport à la *Réunion neurologique annuelle*, juin 1933.

(2) F. TERRIEN, Stase papillaire et méningites séreuses (*Bulletins de l'Académie de médecine*, 25 juin 1935).

par une véritable stase papillaire, toujours bilatérale, rappelant tout à fait la stase des tumeurs cérébrales. Elle en diffère cependant par certains éléments qui pourront permettre à la fois de reconnaître, par sa présence, l'existence d'une hypertension intracranienne, et par ses caractères propres d'en soupçonner la nature.

C'est d'abord son *apparition précoce*. Dans les tumeurs cérébrales la stase est toujours relativement tardive, parfois même très tardive, alors que depuis longtemps le sujet se plaint de maux de tête, de nausées, de vomissements. Elle peut même faire défaut, en particulier dans les tumeurs de la région antérieure. Ici elle est constante et d'ordinaire contemporaine des autres symptômes d'hypertension, évoluant d'une manière aiguë comme la méningite elle-même, apparaissant avec ses premiers symptômes et disparaissant avec elle.

Enfin sa *constance* est remarquable Elle n'a fait défaut dans aucune des 64 observations rappelées par nous.

Cette constance de la stase ne peut nous étonner, car nous connaissons le rôle joué par les hypertensions ventriculaires sur son apparition. Quel que soit le mécanisme invoqué (l'hypothèse de Dupuy-Dutemps invoquant une compression de la veine centrale de la rétine à son entrée dans le nerf se trouve en partie confirmée par les recherches récentes de Lauber, qui incrimine une augmentation de la pression veineuse diastolique dans la rétine) (1), le rôle joué par l'augmentation du liquide céphalo-rachidien est évident. On voit en effet la stase évoluer parallèlement aux symptômes d'hypertension, sa disparition accompagnant la régression de la céphalée et des autres troubles. Cette notion règle la thérapeutique et nous montre l'importance d'une décompression rapide.

D'intensité modérée, cette stase est toujours moins étendue que celle des tumeurs cérébrales. L'œdème est plus limité, circonscrit à la papille et à ses bords, ne s'étendant jamais très loin au-delà, et on n'a pas ici cet aspect de champignon si caractéristique des tumeurs. Les hémorragies péripapillaires, si fréquentes au cours des tumeurs intracraniennes, sont ici exceptionnelles.

2° Troubles visuels. — Ils sont pour ainsi dire constants, constituant avec les céphalées intenses, les nausées et les vomissements, le premier symptôme qui met sur la voie d'une hypertension intracranienne. Alors que dans les tumeurs ils se montrent tardivement, plusieurs semaines après l'apparition de la stase, elle-même tardive, ils sont ici très précoces, souvent contemporains des premiers phénomènes observés.

Dans quelques observations le trouble visuel était considérable, allant même jusqu'à une véritable amaurose. Ces obnubilations visuelles et ces sensations de brouillard subit, d'une durée de quelques secondes, nous ont paru particulièrement fréquentes. Sans doute sont-elles la conséquence de poussées d'hypertension ventriculaire. Dans deux de nos observations la simple constatation de ces troubles a suffi pour nous orienter aussitôt vers le diagnostic d'hypertension intracranienne et de méningite séreuse probable, du fait de l'apparition rapide de la stase papillaire. Par contre, la périphérie du champ visuel est peu altérée.

Sous l'influence du traitement (ponctions lombaires, parfois simple traitement mercuriel et bismuthé dans deux de nos observations), les troubles visuels furent toujours rapidement améliorés et la régression nous a semblé plus rapide que pour les tumeurs cérébrales.

3° Troubles moteurs. — Beaucoup moins fréquents que la stase, ils se traduisent par des paralysies oculo-motrices, portant surtout sur le nerf moteur oculaire externe, paralysie d'ordinaire de courte durée et disparaissant très vite sous l'influence d'une thérapeutique décompressive ou même par le seul traitement mercuriel, témoin notre seconde observation.

4° Mentionnons encore la présence d'un *syndrome hypophysaire*, bien étudié par le professeur Claude (2). Les rapports intimes entre le troisième ventricule et l'hypophyse nous en donnent la raison.

5° Modifications du liquide céphalo-rachidien. — Nous n'avons pas à y insister ici. L'hypertension est toujours élevée, souvent considérable, mais le taux de l'albumine est d'ordinaire voisin de la normale, de même que le nombre de lymphocytes. Cette intégrité presque absolue du liquide céphalo-rachidien est encore un des caractères de la méningite séreuse. Car, chez les sujets atteints de tumeur cérébrale, les réactions cytologiques de ce liquide ne sont pas rares et le taux de l'albumine est souvent élevé, dépassant 50 centigrammes.

Pronostic et traitement. — Si l'épendymite séreuse guérit parfois spontanément, le plus ordinairement elle risque, abandonnée à elle-même, d'entraîner une atrophie avec cécité définitive.

Au contraire, un traitement énergique amène une sédation rapide. La simple médication mercurielle pourra parfois suffire. Elle sera complétée par des ponctions lombaires, prudentes et répétées, presque toujours suffisantes à elles seules,

(1) H. Lauber, The formation of Papilledema (*Archiv of Ophtalmology*, vol. V, mai 1935).

(2) Claude, Réunion neurologique internationale (*Revue neurologique*, 1933, 1, 824).

point sur lequel nous avions insisté déjà, il y a quelques années, dans la thèse de mon élève Grullon (Conduite à tenir dans les stases papillaires au cours des syndromes d'hypertension intracranienne, *Thèse de Paris*, 1927).

Plus rarement, si l'acuité visuelle diminue ou ne s'améliore pas, il faudra recourir à la craniectomie décompressive.

De toutes ces observations nous pouvons conclure, avec le professeur Claude, à la fréquence relative de ces méningites séreuses. Aussi, en présence de tout syndrome d'hypertension intracranienne, éveillant naturellement l'idée de tumeur, sa rapidité d'évolution, l'apparition précoce d'une stase papillaire, compliquée souvent de diminution très accusée de l'acuité visuelle, devront faire penser à la possibilité d'une méningite séreuse.

Le pronostic est essentiellement favorable. Par des ponctions lombaires pratiquées de bonne heure, seules ou associées au besoin à une craniectomie décompressive, on pourra presque toujours obtenir la guérison de ces méningites séreuses, souvent confondues avec des tumeurs cérébrales, et prévenir l'atrophie des nerfs optiques, conséquence fatale d'une stase papillaire de quelque durée.

On ne saurait intervenir trop tôt, mais on n'hésiterait pas, cependant, à le faire alors même que la cécité est quasi absolue, témoin les observations rapportées par Perrin et Leriche au Congrès d'ophtalmologie de mai 1921, où une craniectomie décompressive a pu restituer une acuité visuelle quasi normale à un sujet atteint de méningite séreuse et dont la vision était presque nulle.

***

Concluons de tout ceci que les méningites ou épendymites séreuses ne sont pas très rares. Elles le deviendront moins encore à mesure qu'elles seront mieux recherchées, car, parfois méconnues dans leurs formes légères, elles sont souvent prises dans leurs formes graves pour des tumeurs cérébrales. Et c'est alors qu'en l'absence de localisation de la soi-disant tumeur et de l'amélioration ou d'ordinaire de la guérison qui se maintient, on arrive au diagnostic rétrospectif de méningite séreuse.

La recherche soigneuse des troubles visuels, et surtout l'examen des papilles, avec les caractères un peu particuliers de la stase papillaire en pareil cas, aideront beaucoup à préciser le diagnostic. Ici, comme dans nombre de maladies nerveuses, c'est l'ophtalmoscope qui nous donne les renseignements les plus précieux et les plus précis, et il nous a paru intéressant d'y insister.

REVUE ANNUELLE

L'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE EN 1935

PAR

les Drs DUFOURMENTEL et BUREAU

I. — OREILLES.

L'année 1934-1935, dont nous nous proposons de passer en revue, à l'intention des praticiens, les principaux travaux concernant la spécialité, s'est ouverte, selon la coutume, sur le Congrès d'oto-rhino-laryngologie. Des deux rapports qui furent présentés aux congressistes, l'un traite des rapports de l'oreille avec les accidents du travail. Son auteur, R. Caussé, a étudié les traumatismes, les accidents dus à l'air comprimé, les accidents causés par l'électricité, les intoxications, la surdité professionnelle. Ce travail se termine par une étude de l'expertise otologique.

A ce même Congrès, Aubriot (de Nancy) s'est élevé contre la trépanation précoce des mastoïdes dans les otites aiguës. Il signale la fréquence des guérisons sans intervention et pense que l'expectative doit même être de règle en cas d'endomastoïdite suppurée avérée, un nombre non négligeable d'entre elles étant susceptible de guérir sans opération.

Le professeur Escat (de Toulouse) rappelle (1) que, en présence d'une otite moyenne aiguë, le type idéal de paracentèse est la myringotomie verticale, divisant la membrane tympanique de bas en haut de façon à débrider l'hiatus atrio-attical. Cette opération sectionne la corde du tympan, et l'auteur estime que, bien loin d'être une faute opératoire, cette section constitue le critérium d'une paracentèse correctement pratiquée.

Considérant qu'à l'heure actuelle la malariathérapie représente le traitement de choix de la paralysie générale et du tabes, le professeur Canestro (de Gênes) (2) applique et recommande cette thérapeutique dans les cas de surdité métasyphilitique.

Hecquet (de Lille) (3) a consacré sa thèse aux « Abcès méningés otogènes ». Établissant une statistique sur 44 cas traités chirurgicalement, avec 60 p. 100 de guérisons, il montre l'intérêt que présente l'intervention.

D'une étude sur « Les indications et les résultats éloignés du traitement chirurgical des vertiges auriculaires », M. Hautant (4) tire les conclusions suivantes. Dans les cas de vertiges caractérisés par des crises incessantes et rebelles aux traitements médicaux, l'intervention portant sur les canaux semicirculaires par voie mastoïdienne constitue une opé-

(1) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 9.
(2) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 9.
(3) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 9.
(4) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 11.

ration simple amenant le plus souvent une guérison très rapide, et qui, en cas d'échec, n'aggrave jamais l'état vertigineux.

Guyot (de Genève) (1) fait une étude des « Fistules auriculaires », affection rare constituée par un petit trajet, borgne le plus souvent, situé sur le pavillon de l'oreille. Dérivant vraisemblablement d'une malformation des bourgeons auriculaires de la fossette auditive embryonnaire, cette anomalie ne doit pas être confondue avec les fistules branchiales qui ont une origine différente (première fente branchiale) et plus précoce. La fistule typique siège à la racine de l'hélix. Les fistules atypiques sont situées sur le lobule, au fond de la conque, sur l'antitragus. L'auteur énumère ensuite les fistules auriculo-branchiales (à deux orifices) et les fistules branchiales qu'il rejette du cadre des fistules auriculaires. Celles-ci ne s'accompagnent souvent d'aucun symptôme. Par contre, dans d'autres cas, deux complications peuvent survenir : rétention ou infection. La première provoque la formation d'un kyste ; la seconde, d'un abcès.

L'oblitération du trajet fistulaire par un liquide caustique ne donne le plus souvent aucun résultat. C'est une méthode à rejeter. Il en est de même de la cautérisation ou de l'électro-coagulation. L'extirpation chirurgicale de la fistule représente le procédé de choix, mettant à l'abri de récidive si tout le trajet a été enlevé.

Ayant personnellement observé 24 cas de « tuberculose de la mastoïde », Collet et Mayoux (de Lyon) (2) affirment la fréquence de cette affection, qui serait plus souvent diagnostiquée, si on ne se faisait une image inexacte de son allure clinique. Elle est facile à reconnaître chez les tuberculeux pulmonaires. Mais chez les malades à poumons indemnes, il est vain de chercher à la différencier de la mastoïdite banale, à laquelle elle ressemble presque toujours très exactement. Elle succède à une otite moyenne suppurée aiguë, douloureuse et fébrile, qui apparaît comme complication d'une infection rhino-pharyngée. A l'inverse des symptômes cliniques, l'aspect des lésions, lors de l'intervention, est souvent très caractéristique : mastoïde ramollie avec grosses fongosités pâles, ou avec des cavités remplies de masses caséeuses ; on trouve encore, assez souvent, un gros séquestre de la paroi postérieure du conduit et du mur de la logette. Mais ces particularités ne sont pas constantes, et dans la moitié des cas rien ne distingue les lésions bacillaires des lésions banales. C'est seulement au cours de l'évolution que la nature tuberculeuse de la maladie va se révéler : pâleur du malade, température subfébrile persistante, amaigrissement. Mais le symptôme le plus significatif est la lenteur de cicatrisation de la plaie opératoire. Les guérisons s'échelonnent entre six et dix-huit mois. La cicatrisation complète finit d'ailleurs toujours par se produire.

(1) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 12.
(2) *Annales d'oto-laryngologie*, 1935, n°s 1 et 2.

Les complications sont rares. Les auteurs n'ont observé qu'un cas de paralysie faciale et un cas de labyrinthite, alors que dans les descriptions classiques l'une et l'autre sont considérées comme si fréquentes qu'elles font partie intégrante du tableau clinique. Cette règle n'est valable que pour les mastoïdites survenant chez les tuberculeux pulmonaires

Le pronostic est donc moins mauvais qu'on ne le dit généralement.

II. — FOSSES NASALES ET SINUS

En collaboration avec le professeur Collet, Proby (de Lyon) avait proposé, en 1933, un nouveau « traitement de l'ozène par les greffes mortes de tendon ». Le même auteur apporte (3) neuf observations nouvelles. Huit malades ont subi une greffe bilatérale de tendon de veau mort-né, un malade a subi une greffe unilatérale. Dans 4 cas, résultats fonctionnels excellents ; dans les 5 autres cas, disparition totale de l'odeur, diminution de moitié des croûtes. Les bons résultats se sont maintenus sur une malade opérée il y a deux ans et demi.

Beco (de Liége) (4) indique le traitement schématique de l'ozène qu'il applique avec le plus de satisfaction. Ce traitement comprend : *a*) des irrigations nasales pratiquées avec une solution hypertonique de chlorure de calcium ; *b*) l'usage de vaseline boriquée à 20 p. 100 destinée à faciliter l'élimination des croûtes ; *c*) des badigeonnages iodés (glycérine iodée à 1 p. 30) ; *d*) des pulvérisations nasales d'eau iodo-iodurée (1 p. 100 d'iode) ; *e*) l'administration interne de la solution de Lugol ; *f*) des badigeonnages du pharynx à la glycérine iodée ; *g*) enfin des injections intra-trachéales huileuses.

Rapprochons du traitement de l'ozène préconisé par Proby le procédé employé par Truffert (5) pour guérir les rhinites croûteuses. Truffert élargit le pied de la cloison, du côté de la fosse nasale béante, à l'aide d'un greffon prélevé dans l'épaisseur de la cloison cartilagineuse même.

Causse a publié une importante « Étude anatomo-clinique des ostéomes du sinus frontal » (6). Ces tumeurs se développent en trois périodes : une période subjective pendant laquelle la tumeur est inaccessible à l'exploration clinique et passe le plus souvent inaperçue, même du malade ; une période objective, où la tumeur devient apparente et où le diagnostic doit être fait : tuméfaction au niveau de l'arcade sourcilière, dure, lisse, indépressible, indolore ; exophtalmie et diplopie ; une troisième période, extensive, où apparaissent les symptômes de compression. L'extension se fait toujours vers l'orbite, et rarement vers la cavité cranienne.

Le développement de ces ostéomes est lent, con-

(3) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 10.
(4) *L'Oto-rhino-laryngologie internationale*, 1935, n° 3.
(5) Communication à la *Société d'oto-rhino-laryngologie de Paris*, 8 novembre 1934.
(6) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 11.

tinu, et progressif. Le diagnostic positif certain se fait par la radiographie. Le diagnostic différentiel éliminera la forme syphilitique, l'ostéosarcome du frontal, et la mucocèle du sinus. Un seul traitement : l'extirpation chirurgicale complète et précoce, qui supprime le pronostic fatal de la tumeur abandonnée à elle-même, et donne des résultats esthétiques et fonctionnels excellents.

III. — PHARYNX.

« Les tumeurs malignes de l'amygdale palatine » étudiées par J. et L. Ducuing (de Toulouse) (1) revêtent trois types anatomo-pathologiques :

Les tumeurs d'origine épithéliale ;

Les tumeurs d'origine conjonctivo-vasculaire ;

Les tumeurs mixtes.

Les premières peuvent se présenter sous trois aspects : forme pédiculée, forme sessile, forme infiltrante, cette dernière étant la plus habituellement observée.

Les secondes revêtent tantôt l'aspect d'une hypertrophie massive, tantôt l'aspect d'une masse bourgeonnante avec plaques de sphacèle.

Les tumeurs mixtes apparaissent soit sous la forme des tumeurs épithéliales, soit sous la forme d'un sarcome.

A leur début, ces tumeurs entraînent trois troubles principaux : gêne dans la gorge, otalgie, adénopathie. Parvenues à leur période d'état, elles provoquent l'apparition de symptômes subjectifs (troubles alimentaires, respiratoires, vocaux, auditifs) et de signes objectifs (fétidité de l'haleine et adénopathie). La période de terminaison est caractérisée par l'aggravation plus ou moins rapide des divers symptômes, qui achemine le patient vers l'issue fatale. Celle-ci, chez les malades non traités, survient entre le sixième et le trentième mois.

Le diagnostic n'est pas toujours facile. Si la tumeur n'est pas ulcérée, il faut éliminer les tumeurs bénignes, la tuberculose, la syphilis secondaire. En cas de tumeur ulcérée, on pensera à la tuberculose encore, à la syphilis, à l'angine de Vincent, à certaines amygdalites ulcéreuses.

Quant au traitement, il peut être chirurgical, mais c'est une chirurgie difficile et décevante. L'exérèse ne garde toute sa valeur que contre l'adénopathie. La haute fréquence est un excellent procédé. Les rayons X sont universellement utilisés selon la technique de Coutard. Le radium, difficile à appliquer par aiguillage, pénible à supporter en collier, s'adresse peut-être mieux à l'adénopathie qu'aux lésions pharyngées.

Les auteurs concluent à la nécessité de combiner les divers moyens thérapeutiques et étudient méthodiquement la conduite à tenir selon les cas habituellement observés, Leur opinion, basée sur de nombreuses statistiques, est fort pessimiste : ces tumeurs sont d'une extrême gravité, et les divers moyens de traitement ne donnent que des résultats palliatifs — et provisoires.

(1) *Annales d'oto-laryngologie*, 1935, n° 1.

A ces conclusions désespérées vient s'opposer une observation publiée par Jacod (de Lyon) (2). Il s'agit d'un homme de soixante ans, porteur d'un épithélioma spinocellulaire de l'amygdale et du voile, traité en 1929 par rœntgenthérapie, pendant trois semaines. Après avoir laissé pendant un mois le malade au repos, Jacod pratique l'exérèse de la tumeur, par voie buccale, sous anesthésie générale.

Le malade est actuellement bien portant. Voilà donc une observation précise de tumeur maligne dont la guérison obtenue par le traitement mixte, rœntgenthérapique et chirurgical, se maintient depuis six ans. L'auteur se propose de présenter cinq autres malades qui furent opérés de cancer de la région du carrefour ethmoïdo-naso-maxillaire, opérés depuis dix, huit, six, cinq et quatre ans.

Le professeur Marinho (de Rio-de-Janeiro) propose une « nouvelle classification des angines » (3). Se plaçant uniquement au point de vue clinique et thérapeutique, il reconnaît deux classes d'angines : l'angine diphtérique d'une part, toutes les angines non diphtériques d'autre part.

La première sera, bien entendu, attaquée par le sérum ; les autres seront traitées par le bismuth.

Quoique nous nous soyons fait une règle d'éviter dans cette rapide revue les raretés et les faits d'exception, nous croyons devoir signaler une maladie très peu fréquente, mais d'allure dramatique, qui intéresse tout à la fois les spécialistes et les internistes. Nous voulons parler de l'« apoplexie de la luette », dont Yoel (d'Athènes) a récemment publié une nouvelle observation (4). Maladie à début brusque, généralement en plein sommeil, l'apoplexie de la luette (ou apoplexie du voile du palais) affole le patient par l'intense dyspnée qui le réveille brutalement et lui fait craindre l'asphyxie imminente. A cette dyspnée s'ajoute une sensation de corps étranger obstruant la gorge, et ne permettant ni de cracher ni d'avaler. Et c'est toute la symptomatologie. Il y a parfois, au début, de la douleur, mais jamais de trismus ni de température. Malgré son allure tragique, cette curieuse affection n'est pas grave. Si le médecin est appelé d'urgence auprès du patient, il constatera que la luette est le siège d'un énorme hématome, qu'il suffira d'inciser avec un instrument quelconque pour soulager instantanément le malade. Parfois le praticien n'a pas même l'occasion de constater l'hématome qui s'est ouvert spontanément, ou qui a déjà disparu lors de l'examen.

Rendu (de Lyon) avait présenté, au Congrès d'oto-rhino-laryngologie de 1927, trois observations d'adénoïdite prolongée, guéries par le toucher rhino-

(2) Présentation de malades à la *Société d'oto-rhino-laryngologie de Lyon*, 14 janvier 1935 (*Annales d'oto-laryngologie*, 1935, n° 4).

(3) *Annales d'oto-laryngologie*, 1935, n° 3.

(4) *Annales d'oto-laryngologie*, 1934, n° 12.

pharyngien appuyé. Il a appliqué (1), depuis cette époque, le même traitement à tous les cas semblables, avec un succès constant, et sans avoir jamais vu apparaître, à la suite de cette manœuvre fort simple, aucune des complications (en particulier auriculaires) que l'opinion classique considère comme difficilement évitables. L'avis favorable de Rendu est partagé par Gamaléia et Michon (de Nancy), Liébault, Cadenaule (de Bordeaux), Junca (de Bordeaux), Costiniu et Radian (de Bucarest), Verger (de Limoges), M. Aubry, Durif et Gilard (de Clermont-Ferrand).

IV. — LARYNX.

Truffert et Viela ont présenté au Congrès d'oto-rhino-laryngologie d'octobre 1934 un rapport sur « les suppurations péri-laryngo-pharyngées ». Après un rappel anatomique et physiologique, les rapporteurs étudient la suppuration de la loge hyo-thyro-épiglottique, les suppurations développées au niveau des cartilages laryngés, et les abcès rétro-laryngo-pharyngiens.

« La rougeur persistante d'une seule corde vocale est souvent l'indice d'un début de tuberculose laryngée. Or il arrive que cette monocordite n'ait pas une origine tuberculeuse, et résulte uniquement d'un trouble vaso-moteur. » Telle est l'intéressante affirmation de Tarneaud (2), appuyée par quatre observations de monocordite, concernant toutes des femmes, que cette affection contraignit à abandonner le chant, et dont la paralysie vasculaire causale était due à des troubles sympathiques d'origine intestinale et ovarienne.

(1) *Annales d'oto-laryngologie*, 1935, n° 4.
(2) *Annales d'oto-laryngologie*, 1935, n° 4.

CONDUITE A TENIR EN PRÉSENCE D'UN NODULE VOCAL

PAR

L. DUFOURMENTEL

Préfaçant le livre tout récent de Jean Tarneaud sur le nodule de la corde vocale, le professeur Sébileau écrivait ces lignes :

« Le nodule vocal ! Minuscule lésion de l'instrument de la parole qui terrifie tous les chanteurs et décourage beaucoup de laryngologistes ; minuscule lésion dépourvue de malignité, puisqu'elle ne compromet jamais la vie ni même la santé de ceux sur qui elle se développe, mais pleine de sournoiserie puisque, née sans fracas, elle arrive peu à peu à briser la carrière des professionnels de la voix et semble échapper à nos investigations pathogéniques, autant que déjouer trop souvent les efforts de notre thérapeutique. »

Ces lignes suffisent à donner une idée du problème que pose la constatation d'un nodule vocal.

Le plus habituellement — j'allais écrire : toujours — le chanteur porteur d'un nodule vocal passe de laryngologiste en laryngologiste pour s'entendre simplement, sous des formes diverses, conseiller une quasi-abstention thérapeutique et l'abandon de sa profession.

Est-il juste de réduire à si peu le traitement du nodule ?

Faut-il, comme quelques spécialistes expérimentés le conseillent, entreprendre un changement de la technique vocale avec l'espoir d'en obtenir un résultat ?

Faut-il enfin aller plus loin et s'attaquer directement à la lésion ?

C'est ce que, dans ces quelques lignes qui font suite à une communication faite récemment à la Société parisienne d'oto-rhino-laryngologie, je voudrais essayer de discuter.

Dans la communication à laquelle je fais allusion, je présentais trois observations de professionnels de la voix, porteurs de nodule et qui me paraissaient schématiser les différentes conduites à tenir selon les modalités cliniques de la maladie.

Dans un premier cas, il s'agissait d'une chanteuse soprano dont la voix s'était progressivement altérée et qui présentait à l'examen un double nodule dont la pointe était rouge vif sur des cordes irritées dans toute leur étendue. Le repos vocal éteignit les signes d'irritation des cordes vocales, mais ne changea pas le caractère de la saillie nodulaire qui resta aussi nette et aussi rouge qu'au premier jour.

Suivie pendant sept ans et malgré des périodes de repos assez prolongées, la malade présenta toujours le même aspect, mais les périodes de dysphonie empêchant l'exercice du chant devinrent de plus en plus fréquentes et prolongées et finalement la malade fut forcée d'abandonner le chant. Les traitements médicaux les plus variés n'ont en rien modifié l'évolution du nodule, et la malade s'est toujours refusée à une intervention directe. Il est vrai d'ajouter que la plupart des laryngologistes consultés la lui avaient formellement déconseillée.

Une deuxième observation était celle d'un grand artiste qui, atteint de dysphonie continue, accepta de subir la destruction de ses deux nodules, et retrouva une voix normale qui lui permit une carrière régulière et très chargée jusqu'à sa mort, qui survint quatre ans après.

La troisième observation est celle d'une artiste lyrique soprano, qui, depuis 1928 jusqu'à l'heure actuelle, chante des rôles lourds et difficiles sans jamais être arrêtée, bien qu'elle porte un nodule bilatéral non irrité pour lequel je lui ai déconseillé tout traitement. J'ajoute que plusieurs laryngologistes, et non des moindres, avaient estimé qu'elle devait se soumettre à une suspension du chant pendant deux ans !

Ces trois observations me paraissent résumer presque complètement la question du nodule.

La première est celle d'un nodule *irrité* et *non traité*.

Résultat : Abandon de la carrière.

La seconde est celle d'un nodule *irrité* et *traité chirurgicalement*. Résultat : Guérison.

La troisième est celle d'un nodule sans irritation.

Résultat : continuation sans trouble de l'exercice de la voix, sans traitement chirurgical.

Ainsi la question semble se simplifier beaucoup.

Lorsqu'on constate un nodule qui ne porte pas trace d'irritation, c'est-à-dire qui reste blanc, si toutefois il n'est pas, par son excès de volume, une cause de dysphonie par empêchement du contact des deux cordes, un tel nodule ne nécessite aucun traitement direct. Naturellement les soins médicaux et l'hygiène vocale ne devront pas être négligés.

Au contraire, dès qu'un nodule présente des signes d'irritation, la conduite à tenir est différente. Il paraît certain, tout d'abord, que la dysphonie causée par un nodule de petit volume coïncide toujours avec l'irritation, c'est-à-dire avec la rougeur, qui entraîne avec elle la production de sécrétion à son voisinage. Dans ce cas, le nodule abandonné à lui-même conduit à peu près inévitablement à l'arrêt de la carrière. Il réclame, par conséquent, ou l'acceptation de cet arrêt, ou l'établissement d'un traitement actif.

Traité chirurgicalement comme il doit l'être, un nodule doit guérir.

Traité après l'opération par des soins médicaux et une bonne hygiène vocale, il a les plus grandes chances de ne pas récidiver.

Pourquoi donc le traitement chirurgical du nodule rencontre-t-il si peu d'enthousiasme, et même l'opposition, de la part des laryngologistes ?

Cela tient uniquement à la difficulté de son exécution.

On comprend fort bien qu'un acte chirurgical qui demande tant de précision et au cours duquel la moindre maladresse, la moindre incertitude, le moindre geste de défense du patient peut entraîner non pas seulement l'échec, mais une aggravation définitive du mal, soit considéré par les laryngologistes comme trop entouré de dangers pour être conseillé.

Si cependant, et c'est notre opinion très nette, la destruction chirurgicale du nodule représente dans la presque totalité des cas la seule chance de guérison, il importe de ne pas se dérober à cette opération et de la réaliser en s'entourant des précautions les plus minutieuses pour être sûr, tout d'abord, de ne faire aucun dégât ; de réunir, ensuite, les plus grandes chances de faire une opération décisive.

Je dis : de réunir les plus grandes chances, car, dans une opération aussi délicate, il importe avant tout de ne pas courir de risques, et il vaut mieux faire une opération incomplète nécessitant un deuxième temps et même un troisième, que de vouloir à tout prix détruire complètement un nodule et de risquer ainsi de provoquer des lésions à son voisinage.

Il n'entre pas dans le cadre de ce court article d'étudier ni la nature, ni les différentes formes, ni tous les traitements de nodules vocaux. On trouvera tous ces points étudiés dans le livre de Jean Tarneaud. Mais je voudrais seulement, après avoir schématisé les indications de l'intervention, indiquer la façon qui me paraît la plus sûre pour la réaliser avec le moins de risques.

Pour ma part, j'ai renoncé à tout essai d'action destructive sur un nodule autrement que par *laryngoscopie directe*, et *sous anesthésie générale*. Je considère comme une prouesse de détruire un nodule sur un sujet non endormi et par vision indirecte, et surtout dans les cas où la profession du malade est en jeu gravement. Je me dérobe à toute tentative de ce genre. Je ne dis pas cependant que dans certains cas n'engageant pas gravement la responsabilité du laryngologiste, celui-ci ne puisse tenter l'ablation par voie indirecte, c'est-à-dire sous le contrôle du miroir et au moyen de pinces appropriées ou de cautères.

Pour ma part, cependant, voici strictement la technique opératoire que j'emploie :

Le malade est endormi profondément. Je donne l'anesthésie par voie rectale, complétée s'il y a lieu par un peu de chloroforme. Au moyen de la spatule de Bruning ou par la laryngoscopie en suspension, je découvre les cordes vocales et les touche à la solution cocaïnée à un dixième, jusqu'à ce qu'aucun réflexe ne soit plus provoqué par les contacts. Je maintiens alors les cordes vocales écartées en plaçant un stylet légèrement spatulé entre leurs extrémités postérieures, au contact même des aryténoïdes. Sur les cordes ainsi maintenues et au moyen de cautères longs et très fins à peine poussés plus loin que le rouge sombre, je détruis le nodule par de petites cautérisations extrêmement prudentes. Autant que possible, je n'arrête l'opération que lorsque la corde est parfaitement nivelée.

Dans les cas où, malgré le soin aveclequel l'anesthésie est poussée, on n'arrive pas à la certitude d'une immobilisation parfaite, au lieu d'employer le cautère, je me contente de toucher le nodule avec un stylet à peine imbibé d'acide trichloracétique en solution concentrée.

Les suites opératoires sont et doivent toujours être extrêmement simples. Dans les jours qui suivent, la voix est légèrement voilée, le larynx paraît un peu rouge et la corde peut parfois présenter un certain défaut de tension.

Très rapidement tout rentre dans l'ordre, et si le résultat est obtenu, aucune trace de nodule ne doit subsister. Si celui-ci présentait quelque épaisseur, la voix peut mettre plusieurs semaines à retrouver sa force et sa souplesse. Naturellement le traitement médical ultérieur ne devra pas être abandonné. Les conseils d'un phoniatre expérimenté devront compléter l'acte opératoire au point de vue de l'hygiène vocale.

Ce que je voulais mettre en lumière uniquement dans cet article, c'est la nécessité et l'efficacité du traitement opératoire et les précautions minutieuses dont il est nécessaire de s'entourer en l'exécutant, étant donnée l'extrême facilité avec laquelle une lésion de voisinage peut se produire et aggraver le mal au lieu de le guérir.

Un des grands défenseurs de la méthode chirurgicale est Chr. Orescu (de Bucarest), qui a, pour être convaincu, des raisons particulièrement valables. Il portait lui-même un nodule qui fut longuement suivi par Lermoyez et qui fut opéré par Chiari. L'intervention lui donna la guérison complète.

Je possède moi-même quelques observations très caractéristiques à cet égard.

REVUE ANNUELLE

LA STOMATOLOGIE EN 1935

PAR

R.-C. THIBAULT

Stomatologiste de l'hôpital Saint-Antoine.

L'année 1934 a été marquée en stomatologie par quelques acquisitions nouvelles. Celles-ci, à vrai dire, intéressent surtout la pathologie médicale et montrent les rapports étroits qui unissent notre spécialité à la science médicale en général. Toutefois, la question du retentissement des infections gingivo-dentaires sur l'organisme semble arrivée à un point mort, et même dans les pays de langue anglaise où « l'infection focale » d'origine buccale est considérée comme un dogme, elle n'a suscité que peu de travaux nouveaux. On s'intéresse par contre, de plus en plus, à l'autre côté du problème, c'est-à-dire au retentissement de certaines affections organiques sur la bouche et le système gingivo-dentaire. C'est ainsi que des états pyorrhéiques sont maintenant considérés comme la conséquence d'autres états infectieux, intestinaux en particulier, la gencive se comportant en quelque sorte comme un véritable émonctoire pour les germes microbiens introduits dans la circulation. Par ailleurs, les manifestations buccales des diverses affections sanguines ont été étudiées et ont fait l'objet, comme nous le verrons plus loin, d'un rapport d'ensemble au VIIIe Congrès de stomatologie.

DENTS.

La syphilis héréditaire est susceptible de troubler le développement des dents et d'altérer leur forme et leur structure (dents d'Hutchinson, dystrophies), mais elle peut être aussi une cause d'**agénésie dentaire** (Milian et Lebourg, Agénésie dentaire, stigmate de l'hérédo-syphilis. *Revue française de dermatologie*, 10 décembre 1934). Cette agénésie, à l'ordinaire bilatérale, intéresse des dents déterminées, surtout les incisives latérales supérieures et les deuxièmes prémolaires supérieures et inférieures. Les autres dents sont plus rarement touchées, l'absence des dents de sagesse inférieures pouvant être considérée comme un phénomène normal de régression. Quant aux cas d'anodontie et d'oligodontie, ils sont tout à fait exceptionnels.

L'agénésie relève d'un trouble frappant le follicule dentaire dans les premières semaines de la vie embryonnaire : septième à huitième semaine pour les dents temporaires, seizième à trente-deuxième pour les dents de remplacement. Bien qu'elle puisse se reproduire sur plusieurs générations, les auteurs se refusent à admettre qu'elle constitue un stigmate héréditaire ; ils rejettent également sa nature endo-

crinienne, car les glandes à sécrétion interne sont à peine formées à l'époque où s'édifient les follicules dentaires. Milian et Lebourg lui attribuent donc une origine hérédo-syphilitique, son caractère familial s'expliquant par le fait que toute dystrophie hérédo-syphilitique est susceptible de se transmettre pendant plusieurs générations.

La **pyorrhée alvéolaire**, ainsi qu'il est maintenant nettement établi, ne constitue pas une entité pathologique, mais un syndrome susceptible de relever de causes très dissemblables. Il existe ainsi des états pyorrhéiques : 1° de cause microbienne ; 2° de cause trophique cliniquement associés à des troubles caractérisés du système endocrino-sympathique ; 3° de cause mixte, c'est-à-dire résultant dans une proportion variable des facteurs précédents.

Dans un nouveau travail, Vincent et Thomas (A. Vincent et L. Thomas, Les précipitations intra-gingivales de sels insolubles de calcium dans le traitement de la pyorrhée. *Revue de stomatologie*, novembre 1934, p. 705) ont particulièrement en vue la première forme microbienne de cause endogène. Elle constituerait pour eux une des localisations occasionnelles d'un état septicémique chronique décelable soit par l'hémoculture générale, soit à défaut par l'hémoculture gingivale, la gencive faisant en quelque sorte fonction d'émonctoire microbien.

En se basant sur cette conception pathogénique, les auteurs ont donné de nouvelles directives pour le traitement de ces états pyorrhéiques d'origine infectieuse consistant :

1° En une vaccinothérapie générale réalisée avec les germes trouvés dans l'hémoculture gingivale ;

2° En un traitement local visant à la suppression des clapiers pyorrhéiques et des lésions congestives périradiculaires grâce : *a*) à des injections sclérosantes pratiquées *in situ* et tendant à provoquer un cal fibreux entre l'alvéole et la racine ; *b*) à des injections intragingivales de lévulosate et de phosphate de calcium. Par celles-ci, Vincent et Thomas cherchent à provoquer une saturation locale du tissu collagène par les sels calciques et ont déjà obtenu des résultats encourageants.

BOUCHE.

Les **manifestations buccales des maladies du sang** ont fait l'objet d'un rapport très documenté présenté par MM. Sassier et Houzeau au dernier Congrès de stomatologie (*Comptes rendus du VIII*e *Congrès de stomatologie*, t. I ; Doin, édit.). Les lésions gingivo-buccales, très diverses, ont cependant certains caractères communs, qu'il s'agisse de troubles portant sur le plasma, le globule rouge ou le globule blanc ; l'hémorragie et les stomatites en sont les deux expressions les plus courantes et il importe au clinicien de les rapporter à leur véritable cause.

Les troubles portant sur le *plasma* se traduisent surtout par des *hémorragies* spontanées ou opératoires abondantes. Les manifestations de l'hémophilie, de l'hémogénie, du syndrome hémocrasique hépatique, leurs signes sanguins, leurs traitements sont trop connus pour qu'il soit besoin d'y insister.

Les troubles portant sur le *globule rouge* retentissent peu sur la muqueuse ou ne se traduisent que par un changement de coloration (érythrémie). Les hémorragies restent toujours au second plan. Quant aux stomatites, absolument exceptionnelles, elles ne s'observent que dans les *anémies pernicieuses*, dont elles peuvent constituer le premier et unique symptôme ; il est donc utile de connaître l'aspect fongueux des gencives et l'allure ulcérative de la glossite de Hunter que l'on peut remarquer en pareil cas ; la constatation de telles lésions doit inciter à pratiquer un examen du sang et, en tout cas, commander l'abstention opératoire.

Les troubles portant sur le *globule blanc* se manifestent avant tout par des *stomatites*. Celles-ci peuvent toutefois constituer un symptôme d'alarme, ou au contraire n'évoluer que tardivement. Dans l'*agranulocytose* comme dans les *leucémies*, elles sont très polymorphes mais revêtent cependant des caractères particuliers, « un certain air de famille » (Achard), qui permettent de soupçonner leur véritable nature. Ce sont (A. Patte, Contribution à l'étude des affections sanguines révélées par des accidents bucco-pharyngés. L'examen hématologique systématique des angines. Thèse Paris, 1934) : 1° leur tendance évolutive ulcéreuse et même souvent ulcéro-nécrotique ; 2° la coexistence fréquente de lésions pharyngées analogues ; 3° le contraste entre leur gravité moyenne, leur allure non inflammatoire et l'altération toujours marquée de l'état général du malade.

L'examen hématologique permet alors de dépister la véritable origine des lésions buccales dont l'évolution est d'ailleurs en grande partie conditionnée par celle de la maladie sanguine et pour lesquelles le traitement se borne : 1° à de grandes et fréquentes irrigations de la cavité buccale ; 2° à l'attouchement des lésions ulcéreuses au bleu de méthylène ou mieux au novarsénobenzol en collutoire glycériné.

Il convient toutefois d'éviter toute intervention susceptible de donner un coup de fouet à la stomatite.

Il existe enfin d'autres lésions bucco-maxillaires de nature mal définie et à *caractères hyperplasiques* (épulis, ostéites fibreuses...) pour lesquelles on constate fréquemment des troubles du sol hématique (Dechaume). L'avenir montrera s'il convient de les joindre aux autres manifestations buccales des maladies du sang.

Stomatites de l'enfance. — Les stomatites sont fréquentes chez l'enfant en raison de certaines conditions qui favorisent leur apparition : richesse de la flore microbienne buccale, répétition des irritations locales à chaque éruption dentaire, fréquence du fléchissement de l'état général.

R.-C. François, qui a fait de l'étude de ces stomatites l'objet de sa thèse (R.-C. François, Contribution

à l'étude des stomatites et de leur traitement chez l'enfant. Thèse Paris, 1934), rejette avec raison la division classique en stomatites spécifiques et stomatites polymicrobiennes banales, car toutes deviennent rapidement polymicrobiennes avec prédominance des fuso-spirilles. Leurs différents stades évolutifs (érythémato-pultacés, ulcéro-membraneux-gangreneux) et leurs complications locales sont les mêmes que chez l'adulte, mais elles engendrent plus volontiers chez l'enfant des complications pulmonaires et gastro-intestinales. Aussi François préconise-t-il d'adjoindre au traitement courant de désinfection buccale l'emploi des arsénobenzènes, et en particulier du sulfarsénol en injections intramusculaires.

Une forme clinique de stomatite assez fréquente dans l'enfance est la *somatite impétigineuse* (Turquety, *Journal de médecine de Paris*, janvier 1934). Elle est généralement consécutive à des lésions impétigineuses du visage ou des commissures labiales, mais peut aussi survenir à l'état isolé. Elle se caractérise par une ou plusieurs plaques blanc jaunâtre d'aspect diphtéroïde, à contours arrondis ou ovalaires, que l'on observe le plus souvent à la face interne des joues ou sur la face vestibulaire des gencives. Cette stomatite reste bénigne et ne s'accompagne ni de signes généraux marqués, ni de douleurs vives. Elle cède à l'ordinaire assez facilement après attouchement des lésions à la solution de Lugol.

Tuberculose linguale. — La tuberculose peut affecter au niveau de la langue divers aspects : le lupus rare, l'abcès froid plus fréquent, enfin les ulcérations de type courant ou fissuraire qui surviennent chez les cracheurs de bacilles. Cependant, Rousseau-Decelle, Lattès et Merle-Béral ont eu l'occasion d'observer une lésion tuberculeuse linguale tout à fait atypique à *forme tumorale* (Rousseau-Decelle, Lattès et Merle-Béral, Tuberculose de la langue à forme tumorale. *Revue de stomatologie*, janvier 1935, p. 9). Cette lésion se présentait sous l'aspect d'une tuméfaction mamelonnée siégeant sur la face dorsale de la langue. La muqueuse qui la recouvrait, plus rouge que normalement, était tomenteuse, mûriforme et brillante. Une fois séchée, on apercevait sous l'épithélium aminci de petits points gris jaunâtre. La nature bacillaire fut d'ailleurs confirmée par l'examen histologique.

Du point de vue pathogénique, les auteurs ont pu écarter l'hypothèse d'une infection par voie exogène ou trachéale et retenir au contraire la probabilité d'une infection par voie sanguine. Le malade avait eu jadis une lésion épididymaire, et cette nouvelle localisation bacillaire fut sans doute favorisée par l'irritation chronique due au tabac et à une prothèse dentaire. La guérison de cette lésion fut d'ailleurs obtenue en six mois à l'aide de scarifications ignées et de radiothérapie à faibles doses.

MAXILLAIRES.

Ostéomyélite. — La question de la pathogénie et du traitement de l'ostéomyélite des maxillaires, et singulièrement du maxillaire inférieur, reste toujours d'actualité. Mme Bornet-Marion dans sa thèse (S. Bornet-Marion, Contribution à l'étude des ostéomyélites mandibulaires par propagation de lésions cutanées. Thèse Paris, 1934) étudie une forme spéciale d'*ostéomyélite mandibulaire consécutive à une lésion cutanée* (furoncle le plus souvent). L'agent pathogène semble être le staphylocoque doré, et l'infection se propage soit par voie hématique, soit par voie directe à travers le périoste et l'os. Elle y revêt alors une gravité particulière du fait de la vascularisation terminale de la mandibule, qui n'est irriguée que par la seule artère dentaire inférieure.

Cliniquement, l'affection, après un début brutal, évolue ensuite de façon subaiguë pendant des mois, avec des alternatives d'améliorations et de rechutes. En ce qui concerne le traitement chirurgical de cette forme d'ostéomyélite, l'auteur conseille d'éviter l'avulsion des dents, même si elles sont très mobiles. Ces extractions, en effet, ne servent pas à diminuer la durée de l'ostéomyélite. Les dents, en outre, peuvent recouvrer une solidité normale et remplir ultérieurement leur rôle fonctionnel.

Kystes. — Pour expliquer l'existence de *kystes des maxillaires sur dents saines* (G. Delater, A propos des kystes radiculaires sur dents saines. *Revue de stomatologie*, mai 1935, p. 323), Delater ne pense pas qu'il faille invoquer comme le fait Crocquefer une infection hématogène, ni comme le suppose Bercher un traumatisme, ni comme l'admet Jacques une disposition constitutionnelle à la formation de kystes. Il estime personnellement que ces kystes sur dents saines, d'ailleurs rares, ont la même origine que les kystes paradentaires banaux qui, comme on l'admet généralement, résultent d'une hyperplasie et d'une vacuolisation hémorragique apparues dans les débris de Malassez sous l'influence d'une irritation par des microbes venus d'une pulpe infectée. Les kystes radiculaires sur dents à pulpe vivante seraient ainsi le plus souvent attribuables à une prolifération réactionnelle des mêmes formations épithéliales résiduelles envahies par des *germes microbiens issus cette fois de la dent temporaire infectée.*

Le follicule de la dent définitive reste en effet longtemps en communication, par le boyau épithélial gubernaculaire, avec la loge alvéolaire de la dent de lait. Lorsque celle-ci se carie et s'infecte, des germes à virulence atténuée peuvent donc réveiller l'activité des éléments épithéliaux odonto-formateurs de la dent de remplacement. De cette atteinte infectieuse peut résulter soit une couronne revêtue d'émail plus ou moins altéré et coiffée d'un kyste qui empêchera son éruption (kyste corono-dentaire), soit une dent complète et saine, faisant une éruption normale mais présentant dans sa région latéro-radiculaire un épithélio-granulome dont la transformation

kystique pourra s'opérer à plus ou moins longue échéance.

Epithéliomas adamantins. — Les épithéliomas adamantins, le plus souvent observés chez les jeunes et au maxillaire inférieur dans la région angulaire, sont communément considérés comme des dysembryoplasies dérivant de l'organe adamantin. Achard, qui dans sa thèse s'est attaché à l'étude des épithéliomas adamantins du maxillaire supérieur (P.-M. Achard, Etude anatomo-clinique des épithéliomas adamantins du maxillaire supérieur. Thèse Paris, 1934), estime que cette origine ne doit pas être admise de façon absolue et que ces tumeurs peuvent être parfois de véritables épithéliomas dont l'aspect histologique particulier, à la fois épithélial et conjonctif, est dû à une métaplasie cellulaire.

Ces épithéliomas adamantins, d'ailleurs très rares au maxillaire supérieur, y conservent leurs caractères habituels : 1° envahissement local et progressif des plans voisins sans atteinte ganglionnaire ni de l'état général, 2° évolution lente et indolore, 3° absence de métastases. La radiographie donne une image géodique assez spéciale, mais le diagnostic demande cependant à être confirmé par une biopsie.

Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale complète et, pour éviter toute récidive, une résection généralement atypique du maxillaire passant en tissus sains. Elle peut être complétée par de la radiothérapie lorsqu'on craint son insuffisance ou lorsque l'étendue des lésions risque d'entraîner une mutilation par trop considérable. Après cicatrisation, on recourt à une prothèse restauratrice pour assurer le rétablissement des fonctions masticatrice et phonétique.

Tumeurs hyperplasiques. — Dechaume (Les tumeurs hyperplasiques des maxillaires. *Progrès médical*, 8 décembre 1934) a observé 8 cas de tumeurs hyperplasiques des maxillaires. Il tend d'ailleurs à englober sous ce vocable les ostéopathies fibreuses, un certain nombre d'ostéomes, la plupart des fibromes, des fibro-sarcomes, les périostoses des jeunes et même les tumeurs à myéloplaxes ; il estime que toutes ces formations hypertrophiques des maxillaires ont une origine commune. Les unes et les autres paraissent être en effet souvent déclenchées par des *causes locales légères, inflammatoires ou irritatives*, agissant sur un terrain déterminé et conditionné de façon prépondérante par des *troubles parfois transitoires de la crase sanguine* d'origine variée (intoxications, troubles endocriniens, états pathologiques divers). Les tumeurs hyperplasiques des maxillaires auraient ainsi une origine analogue à celle des *epulis* (Dechaume, Considérations sur la pathogénie des tumeurs hyperplasiques des gencives. *Revue de stomatologie*, mai 1934) et seraient comme elles justiciables d'un traitement local et général.

LÈVRES.

La **cheilite glandulaire** de la lèvre inférieure est une affection rare dont Calvet a rapporté dans sa thèse les principales observations (J.-T. Calvet, Un état précancéreux de la lèvre inférieure : la cheilite glandulaire, maladie de Wolkmann-Bœk. Thèse Paris, 1934). Cette lésion, dont l'étiologie reste imprécise, est caractérisée par une hypertrophie des glandules labiales accessoires dans une zone où ces glandules n'existent pas normalement : zone de Klein, c'est-à-dire dans la portion rouge de la lèvre inférieure qui reste visible lorsque celle-ci est fermée. Elle peut revêtir cliniquement deux aspects fort différents :

1° La *cheilite simple*. On observe alors dans la zone précitée — les commissures sont toujours indemnes — plusieurs petites taches rose vif ou violacé de la dimension d'une grosse tête d'épingle. A la palpation on perçoit parfois dans le corps de la lèvre des petits nodules en grains de plomb qui correspondent à des glandes hyperplasiées devenues adénomateuses.

2° La *cheilite suppurée*. Les lèvres se recouvrent alors de croûtes épaisses, irrégulières, humides, noirâtres et malodorantes. Ces croûtes, très adhérentes, peuvent envahir la région commissurale et même la lèvre supérieure.

L'intérêt de la cheilite glandulaire réside dans la possibilité d'une transformation maligne en épithélioma spino-cellulaire (au moins 18 p. 100 des cas). Le meilleur traitement est la radio ou radiumthérapie après détersion en cas d'infeetion.

FACE.

Affections cutanées d'origine dentaire. — Les affections cutanées relevant d'une origine bucco-dentaire peuvent être de types très divers : pelade, canitie, herpès, zona, impétigo, eczéma, sycosis, urticaire... Dechaume, Vrasse et Déliberos (Quelques observations d'affections cutanées d'origine dentaire. *Revue de stomatologie*, janvier 1935, p. 12) en rapportent quelques nouveaux cas très démonstratifs :

1. Un cas de pelade de la région occipitale droite en relation avec l'éruption d'une dent de sagesse inférieure ;

2. Un cas de pelade avec canitie de la région fronto-pariétale guérie par la désinfection de culs-de-sac pyorrhéiques ;

3. Un zona de la région commissurale disparaissant au cours du traitement d'une prémolaire infectée.

4. Un eczéma de la face en rapport avec deux dents atteintes de gangrène pulpaire ;

5. Un impétigo de la face et du cuir chevelu entretenu par la suppuration d'une fistule cutanée d'origine dentaire.

Trois mécanismes permettent d'expliquer ces répercussions sur la peau de certaines lésions dentaires :

1° Une irritation réflexe du trijumeau transmise au système sympathique et altérant la trophicité des tissus. Rousseau-Decelle a bien mis en évidence cette variété de troubles cutanés réflexes déterminés par une épine irritative alvéolo-dentaire (éruption, inclusion dentaire, pulpite chronique par exemple) ;

2° Des décharges toxi-infectieuses émanées des foyers alvéolo-dentaires provoqueraient pour certains auteurs une rupture de l'équilibre humoral et un état de sensibilisation qui se manifesterait ensuite sous l'influence d'une cause fortuite par différents troubles organiques, cutanés en particulier ,

3° Une propagation infectieuse à distance des germes microbiens émanés des clapiers pyorrhéiques ou des granulomes apicaux. Ces germes transmis par voie sanguine se fixent au niveau de la peau où ils peuvent provoquer des lésions de types très divers ; ce sont les manifestations cutanées de l'infection focale d'origine dentaire.

Il semble que ce soit cette dernière pathogénie qui puisse être invoquée dans le cas d'*eczéma rebelle* suivi par Vincent et Resnick (Eczéma rebelle guéri par auto-vaccin provenant d'une souche fournie par hémoculture gingivale. *Revue de stomatologie*, juin 1935, p. 420). Il s'agissait d'une femme de cinquante et un ans atteinte de stomatite bismuthique en corrélation avec un état pyorrhéique ancien, qui présentait un eczéma vésiculeux et suintant des mains, avant-bras, faces externes des jambes, eczéma rebelle à tous traitements. Une hémoculture gingivale donna de l'entérocoque en culture pure. Un auto-vaccin fut préparé ; après la troisième injection, l'eczéma disparut définitivement en même temps que s'amélioraient l'état général, la pyorrhée, la stomatite dont les lésions disparurent en quinze jours sans intervention locale.

Spasmes faciaux (J. Bercher, B. Pommé et J. Duguet, Les spasmes faciaux d'origine dentaire. *Presse médicale*, n° 49, 19 juin 1935). — On admet communément, à la suite des travaux de Rousseau-Decelle, que certaines irritations d'origine alvéolo-dentaire sont susceptibles de provoquer par voie réflexe des troubles d'ordre sensitif, sensoriel, sécrétoire ou trophique ; mais l'existence de troubles moteurs — paralysies ou spasmes — est plus controversée. Les auteurs estiment cependant que des spasmes et contractures des muscles peauciers de la face peuvent être provoqués par un réflexe à point de départ alvéolo-dentaire. Ils apportent à l'appui 5 cas où des spasmes étendus à l'hémiface ou localisés à l'orbiculaire des paupières disparurent rapidement à la suite de l'extraction de dents infectées, douloureuses ou incluses.

La pathogénie de ces troubles strictement réflexes, et pour lesquels aucune transmission infectieuse due à la septicité dentaire ne peut être retenue, reste cependant assez obscure. *Le réflexe ne paraît pas en effet s'opérer directement*, de nerf à nerf, des fibres terminales du trijumeau sur les filets de distribution du facial, et les auteurs admettent l'*intervention du système sympathique* grâce aux anastomoses trigémino-facio-sympathiques. On peut supposer comme très probable l'existence tout le long du facial de filets sympathiques et la double innervation des muscles de la mimique : cérébro-spinale, clonique ; neuro-végétative, tonique. Ainsi s'explique qu'une excitation trigéminale, même minime, émanée de la région alvéolo-dentaire puisse se manifester par un spasme tonique parcellaire ou total sur l'hémiface correspondante.

GLANDES SALIVAIRES.

Parotidite syphilitique. — La parotidite syphilitique est peu fréquente et s'associe d'ailleurs le plus souvent à l'atteinte des autres glandes salivaires. L.-P. Alpern dans sa thèse (La parotidite syphilitique. Etude anatomo-clinique. Thèse Paris, 1934) a pu cependant en rassembler 70 observations.

L'affection est rare à la période secondaire et s'observe le plus habituellement au cours de la syphilis tardive, tantôt sous forme de parotidite diffuse généralement bilatérale assez rebelle au traitement, tantôt localisée à une partie de la glande qui prend un aspect véritablement tumoral : soit nodosité limitée revêtant l'aspect d'une tumeur bénigne, c'est la gomme de la parotide ; soit tuméfaction irrégulière pseudo-néoplasique. Le pronostic reste cependant bénin, les lésions régressant avec le traitement antisyphilitique, arsenical et bismuthique, auquel il est utile d'adjoindre l'iodure de potassium.

L'atteinte parotidienne peut être également observée au cours de la *syphilis héréditaire*. Il s'agit alors : soit de constatations anatomiques faites à l'autopsie de nouveau-nés hérédo-syphilitiques et montrant des lésions intriquées de sclérose et d'inflammation subaiguë ; soit de manifestations cliniques tardives touchant le grand enfant ou l'adolescent sous forme de gommes diffuses ou circonscrites.

Cette parotidite syphilitique doit être différenciée cliniquement de l'**atteinte tuberculeuse** de la glande dont Feuz a eu l'occasion d'observer un cas (*Annales d'oto-rhino-laryngologie*, janvier 1934). La forme localisée peut aboutir à un abcès froid simulant la gomme. Quant à la forme diffuse, la plus fréquente, elle se manifeste par des petits abcès miliaires. Il s'agit d'ailleurs d'une affection exceptionnelle, il semble en effet que le tissu glandulaire soit résistant à l'infection tuberculeuse. Quant à la pathogénie, elle reste toujours très discutée ; on a invoqué tour à tour, comme mode de propagation, soit la voie ascendante canaliculaire, soit la voie descendante lymphatique ou sanguine, soit la propagation médiate d'une adénite tuberculeuse intraparotidienne.

Parmi les affections chroniques de la parotide, il convient de signaler aussi la **lithiase parotidienne**, qui est rare, mais ne doit cependant pas être méconnue

(Ch. Ruppe, Lattès, Mme Voisin, A propos de 5 cas de lithiase parotidienne. *Comptes rendus du VIIIe Congrès de stomatologie*, t. II ; Doin, édit.). Elle se manifeste tout d'abord par des signes d'obstruction mécanique (gonflements parotidiens), puis par des accidents infectieux. La radiographie permet alors de repérer le calcul et de différencier la lithiase parotidienne des parotidites intermittentes, des kystes du canal de Sténon et des abcès parotidiens. L'intervention par voie endobuccale est indiquée pour l'ablation des calculs situés dans la région antémassétérine du canal de Sténon. Pour les calculs postérieurs ou glandulaires, l'intervention par voie cutanée est par contre dangereuse, car elle risque de provoquer une fistule salivaire. Les rayons X, qui « stérilisent » la glande, sont plus recommandables.

GANGLIONS LYMPHATIQUES.

Adénite d'origine dentaire. — Comment et dans quelle mesure une adénite cervico-faciale peut-elle être d'origine dentaire ? Telle est la question étudiée par H. Fiché dans sa thèse (H. Fiché, Formes cliniques des adénopathies d'origine dentaire. Thèse Toulouse, 1935). Il convient tout d'abord de remarquer que ce sont avant tout les lésions infectieuses de a muqueuse gingivo-buccale qui sont susceptibles d'avoir un retentissement ganglionnaire. La dent, en effet, ne contient dans sa pulpe qu'un petit nombre de vaisseaux lymphatiques et sa flore microbienne est peu lymphophile. Toutefois, il est hors de doute que les lésions gangreneuses de la pulpe, surtout lorsqu'elles se compliquent d'infection péri-apicale, sont susceptibles de provoquer des adénopathies géniennes, sous-mentales, sous-maxillaires, cervicales et sous-trapéziennes. Les adénites sous-maxillaires sont les plus habituelles, les cervicales plus rares ; quant aux géniennes et aux sous-trapéziennes, elles demeurent exceptionnelles.

L'évolution clinique de ces adénites est très variable. Chroniques ou subaiguës à l'ordinaire, elles peuvent toutefois, dans certains cas, revêtir une allure aiguë. *Leur nature tuberculeuse n'exclut pas une origine dentaire.* Pour de nombreux auteurs (Veyrassat, Stack, Petit, Joseph Mendel), les caries dentaires seraient au contraire une porte d'entrée fréquente pour le bacille de Koch qui se fixerait ensuite dans les ganglions correspondants. Il convient toutefois d'être assez réservé sur ce point. En effet, dans l'examen des enfants des écoles, on trouve à Paris la grande majorité des enfants atteints de lésions dentaires profondes et d'adénopathies sous-maxillaires et cervicales. Et cependant il est exceptionnel d'observer chez ces enfants des adénites suppurées ou tuberculeuses. On doit donc, avec Ch. Ruppe et Marie (Contribution à l'étude des adénopathies cervicales de l'enfance. *Revue de stomatologie*, mai 1933), considérer ces hyperplasies ganglionnaires cervicales chroniques comme des faits d'une grande banalité. Elles font partie du tableau clinique du lymphatisme de la première et de la seconde enfance et sont surtout en corrélation avec des causes d'ordre général parmi lesquelles une alimentation erronée, une carence de lumière, etc., doivent être invoquées. Seule, une infime minorité paraît relever de causes infectieuses dentaires, et elles ne deviennent bacillaires que dans un nombre de cas encore plus limité.

THÉRAPEUTIQUE.

Influence de la nutrition sur le système dentaire. — L'influence de la nutrition sur l'état du système dentaire est indéniable, mais son action reste mal élucidée. Si l'importance de certains principes nutritifs (calcium, phosphore) est admise, il est d'autres facteurs (vitamines, extraits endocriniens) dont l'action est encore l'objet de controverses. A. Freidel (Nutrition et système maxillo-dentaire. Thèse Lyon, 1934), après avoir étudié cliniquement et expérimentalement cette question, est arrivé à certaines conclusions reposant sur des faits dûment contrôlés qui peuvent servir utilement lorsqu'on veut prescrire à des patients sujets à la carie dentaire un régime reminéralisateur.

Ce régime doit d'abord être équilibré, c'est-à-dire renfermer les principaux éléments nutritifs :

1° Il faut une dose quotidienne de *calcium* de 0gr,60 environ ; elle est fournie par la crème, le beurre et surtout par le lait (1 litre à 1 litre et demi par jour pour un régime recalcifiant).

2° Il faut également par jour 0gr,40 environ de *phosphore* ; on le trouve dans le lait, le cacao, le jaune d'œuf. Au besoin, pour suppléer, recourir aux phosphates minéraux.

3° Mais l'organisme qui absorbe ces principes nutritifs manque parfois de fixateurs : *vitamines A et D* ; on les trouve dans les graisses animales, l'huile de foie de morue ou l'ergostérol irradié.

A l'appui de l'efficacité de ce régime alimentaire, on peut citer les travaux de Mrs. Mellamby (Mrs. Mellamby, *Medical Council Special Report*, n° 191, 1934) qui, par l'étude de la denture de 400 enfants, a en effet démontré qu'on pouvait par un régime alimentaire riche en vitamines liposolubles obtenir des dents plus résistantes. La carie d'ailleurs touche ou épargne certains groupes ethniques selon leurs habitudes alimentaires. Plusieurs expériences rigoureuses ont, en outre, été faites à l'hôpital de Sheffeld. Elles prouvèrent que le début et les progrès de la carie étaient susceptibles d'être retardés en donnant aux enfants un *régime riche en vitamines D*, spécialement quand ce régime ne comportait que peu ou pas de céréales, celles-ci neutralisant en effet l'action de la vitamine.

L'anesthésie en stomatologie. — L'anesthésie locale est toujours l'objet de recherches actives dans notre spécialité. Des anesthésiques nouveaux ont fait leur apparition pour se substituer à ceux dérivés de la novocaïne (butelline, percaïne, pantocaïne,

delcaine). On a également tenté de remplacer l'adrénaline accusée d'accidents locaux et généraux par l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse, l'éphédrine et, en Allemagne surtout, par le *corbasil*. Ce dernier ne provoque aucune réaction secondaire : syncope ou trouble cardio-respiratoire, mais la vaso-constriction et le renforcement de l'anesthésie sont moins durables qu'avec l'adrénaline (Fr. Schoen, Expériences pratiques sur le corbasil. *Zahnärtliche Rundschau*, juillet 1934). On s'est également efforcé d'améliorer les solutions utilisées pour l'infiltration loco-régionale, de les rendre isotoniques par rapport au sérum sanguin et de leur donner un *p*H voisin de celui des tissus où elles doivent être injectées (ce *p*H ne doit jamais être au-dessous de 6).

En dépit de toutes ces améliorations, l'*anesthésie locale par infiltration* n'est plus aussi systématiquement utilisée en petite chirurgie buccale qu'autrefois. Lacaisse, chargé de présenter la question de l'indication des différents modes d'anesthésie en stomatologie (*Comptes rendus du VIII*e *Congrès de stomatologie*, t. I ; Doin, édit.), a en effet montré que l'anesthésie locale peut avoir, en particulier dans le cas d'extraction à chaud, de sérieux inconvénients : la solution anesthésique — et surtout l'adrénaline — paralyse la défense des tissus déjà en état de moindre résistance ; le liquide injecté sous pression décolle les tissus et crée des voies de cheminement pour le pus et les exsudats ; des hémorragies interstitielles peuvent se produire, et c'est ainsi la porte ouverte à l'infection sanguine.

Pour ces diverses raisons, l'*anesthésie tronculaire* se trouve plutôt indiquée lorsqu'on doit pratiquer une extraction au cours d'accidents aigus. Elle est également utile lorsque l'intervention doit porter sur des lésions étendues de la région gingivo-alvéolaire ou des maxillaires, et c'est à ce titre que l'anesthésie du nerf mentonnier au trou mentonnier, celle du dentaire inférieur à l'épine de Spix, celle du nerf sous-orbitaire au trou sous-orbitaire, celles des nerfs naso-palatin et palatin antérieur dans la région palatine, doivent entrer dans la pratique courante (Krivine, Anesthésies tronculaires en stomatologie. *Comptes rendus du VIII*e *Congrès de stomatologie*, t. II ; Doin, édit.). Lacaisse estime cependant que les anesthésies des nerfs maxillaires supérieur et inférieur à la base du crâne doivent rester exceptionnelles. Il semble toutefois qu'une réserve puisse être faite pour le procédé d'anesthésie du *nerf maxillaire supérieur au trou ovale par la voie sous-malaire*. Aubin (Anesthésie tronculaire du nerf maxillaire supérieur par la voie sous-malaire. *Revue de stomatologie*, octobre 1934) décrit à nouveau ce procédé déjà utilisé par Sicard pour les injections d'alcool. Le lieu de la piqûre (angle supéro-externe du malaire), la direction à donner à l'aiguille (perpendiculaire au plan cutané), la profondeur de sa pénétration (5 centimètres) sont d'une précision telle que ce mode d'anesthésie réussit constamment et ne comporte aucun risque. Il permet d'intervenir efficacement sur les lésions d'ostéite, les kystes et autres formations tumorales intéressant le maxillaire supérieur et envahissant les cavités sinusiennes et nasales.

La part réservée à l'*anesthésie générale* en chirurgie stomatologique courante se trouve de ce fait très réduite ; elle n'est réellement indiquée que chez les sujets très pusillanimes et dans les cas de grosses réactions inflammatoires de la mandibule (ostéo-phlegmon, ostéomyélite) s'accompagnant de retentissement sur les parties molles. Dans cette éventualité, on recourt aux mêmes méthodes d'anesthésie qu'en chirurgie générale, y compris l'*avertine* et l'*évipan sodique*. Cette dernière méthode est sans doute appelée à rendre de grands services en stomatologie, car elle laisse le champ opératoire complètement libre ; elle exige cependant certaines précautions et amène souvent une agitation post-anesthésique qui la rend pratiquement inutilisable au cabinet dentaire et doit la faire réserver aux services hospitaliers (Hauberrisser, Sur l'anesthésie par injection intraveineuse d'évipan en pratique bucco-dentaire. *Deutsche Zahnärtliche Wochenschrift*, juin 1934). Pour la pratique courante et les interventions de courte durée, le *protoxyde d'azote* reste l'anesthésique de choix et est d'ailleurs largement utilisé en Angleterre et aux Etats-Unis. M. Flexer Lawton (Guide pratique d'anesthésie et d'analgésie au protoxyde d'azote-oxygène, 1 vol. ; Doin, édit.), qui s'est familiarisé au maniement de ce gaz dans le service de M. Desmaret, expose dans son livre les propriétés physico-chimiques et pharmaco-dynamiques du protoxyde d'azote et donne des indications pratiques pour sa manipulation.

Fractures des maxillaires. — Bercher et Ginestet ont présenté à la Société de stomatologie (Présentation d'un appareil d'ostéosynthèse. *Revue de stomatologie*, mai 1934, p. 294) un dispositif destiné à réaliser l'*ostéosynthèse du maxillaire inférieur* au moyen de fiches en acier inoxydable enfoncées dans le bord inférieur de l'os, puis solidarisées à la manière de Lambotte par un tuteur externe. De l'opinion même des auteurs, cet appareil n'est destiné à servir que dans des cas exceptionnels de fracture exposée et lorsque les moyens ordinaires de contention intra-buccaux sont inutilisables ; alors il peut rendre d'inestimables services.

Dans l'immense majorité des fractures de la mandibule, on parvient en effet par des moyens plus simples à d'excellents résultats fonctionnels. M. L'hirondel a ainsi présenté à la Société de stomatologie (Un cas de fracture de la mandibule à réduction tardive. *Revue de stomatologie*, août 1934, p. 520) un malade atteint d'une fracture double du maxillaire inférieur datant de plus d'un mois. Le fragment médian se trouvait, comme toujours en pareil cas très abaissé par rapport aux deux fragments postérieurs. La réduction put cependant être complètement obtenue grâce à une double traction élastique : 1° entre des attelles métalliques fixées sur les dents des

deux maxillaires, 2° entre une mentonnière en caoutchouc vulcanisé et une calotte plâtrée. La consolidation était complète après trente jours de contention.

Ostéomyélite du maxillaire inférieur. — M. Darcissac, Thibault et Hennion ont exposé au dernier Congrès de stomatologie un nouveau traitement de l'ostéomyélite à forme envahissante du maxillaire inférieur (*Comptes rendus du VIIIe Congrès de stomatologie*, t. II ; Doin, édit.). Contrairement à la ligne de conduite classique faite surtout d'expectation et d'intervention à la demande, ils préconisent un *évidement large relativement précoce* de toute la portion de l'os atteint par le processus nécrosant et le maintien à ciel ouvert de la cavité opératoire par l'*interposition d'une masse d'étain* moulée et maintenue en place pendant toute la durée du processus de régénération osseuse qui l'élimine automatiquement dans les semaines qui suivent.

La principale raison d'être de ce nouveau mode de traitement est d'éviter à tout prix, par un large drainage osseux intrabuccal, les fusées purulentes périmandibulaires qui ont pour effet de décoller et d'altérer le périoste. Eviter cette atteinte grave du périoste surtout dans la région basilaire de la mandibule, c'est prévenir la séquestration de celle-ci ; c'est, d'autre part, assurer la régénération osseuse dans les meilleures conditions possibles. En effet, ainsi que le rappelait Leveuf (*Société nat. de chirurgie*, séance du 14 mars 1934), dans l'ostéomyélite, le périoste reconstitue l'os non parce qu'il contient des ostéoblastes, non parce qu'il est doublé de lamelles osseuses adhérentes, non parce qu'il est transformé en milieu collagène ossifiable, mais simplement parce qu'il est le seul capable de rétablir la circulation qui apporte les matériaux nécessaires à l'os nouveau. Quant à l'interposition dans la cavité opératoire d'une masse d'étain, métal dont on connaît la parfaite tolérance par les tissus, elle a pour objet de s'opposer à la rétraction du périoste — retrait qui aurait pour conséquence la formation d'un arc osseux de dimensions très réduites, peu favorable à une restauration prothétique.

Cancer du maxillaire inférieur. — Gernez, Moulonguet et Mallet (Traitement des cancers épithéliaux de la mandibule par l'électro-coagulation suivie de curiethérapie. *Journal de chirurgie*, mars 1935) recommandent dans le traitement des épithéliomas mandibulaires l'*emploi de l'électro-coagulation suivie de curiethérapie par appareil moulé*. L'électro-coagulation permet en effet de détruire à la demande les lésions épithéliales. En entraînant la formation très lente d'un séquestre sec, aseptique, elle évite les complications infectieuses de la résection du maxillaire et permet d'opérer la curiethérapie sans crainte d'ostéo-radio-nécrose consécutive.

Dans les épithéliomas étendus et propagés secondairement à la mandibule, l'électro-coagulation n'a évidemment plus qu'une action palliative, mais elle retarde et empêche l'infection des espaces celluleux parce que la zone desséchée fait barrière ; elle a en outre une action analgésiante. Par ailleurs, une fracture ne peut se produire que très tardivement, et le difficile problème de la prothèse maxillaire précoce se trouve ainsi résolu.

Cancer des lèvres. — Caucanas dans sa thèse [Le cancer des lèvres et son traitement (curiethérapie]. Thèse Paris, 1934] expose la technique utilisée par le professeur Gosset et M. Wallon dans le traitement du cancer des lèvres. Elle comporte :

1° Le *traitement de la lésion primitive* par radiumpuncture ou curiethérapie.

La *radium-puncture* est indiquée dans les formes bourgeonnantes ou infiltrantes immobilisant les lèvres.

La *curiethérapie* de surface trouve au contraire ses indications dans les cancers peu saillants et ceux qui laissent à la lèvre toute sa mobilité, enfin dans le cas où la lèvre est mince ainsi qu'il arrive souvent chez les vieillards amaigris. Une désinfection gingivo-dentaire soigneuse doit précéder l'application.

2° Le *traitement des ganglions*.

Lorsqu'il existe des ganglions durs et volumineux, on doit procéder à leur ablation chirurgicale et en pratiquer l'examen histologique. Si celui-ci indique qu'ils sont cancérisés, on fait suivre l'exérèse d'une irradiation par le radium à l'aide d'un appareil moulé sur la région sous-maxillaire et cervicale.

Les complications à redouter sont l'ostéo-radio-nécrose du maxillaire et la récidive ganglionnaire.

HYGIÈNE LOCALE DE LA BOUCHE : BROSSAGE ET SAVONNAGE

PAR

C. L'HIRONDEL
Stomatologiste des hôpitaux.

Parmi les maladies de la cavité buccale la, carie dentaire occupe la première place par sa fréquence. La première préoccupation de l'hygiéniste est donc de la prévenir. Quand on se souvient que les dents temporaires commencent leur calcification dès la quinzième ou dix-septième semaine de la vie intra-utérine, les dents définitives dès le sixième mois de la vie intra-utérine, on comprend aisément que la prévention de la carie dentaire doit débuter pendant la grossesse. Pratiquement, cette thérapeutique préventive consistera à éviter toutes les maladies aiguës et chroniques, décalcifiantes à la fois pour la mère et l'enfant, à éviter surtout toute alimentation insuffisante. Au contraire, on s'efforcera d'assurer à la femme enceinte un métabolisme minéral et vitaminique largement

positif. Chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte, le même souci d'hygiène conduira à un double objectif thérapeutique : procurer une alimentation substantielle et riche, rechercher et combattre tous les troubles endocriniens et tous les états hypocalcémiques, principaux et importants facteurs de la carie dentaire.

Ainsi préviendra-t-on la *carie dentaire, d'ordre général*, considérée comme une maladie de la dent, et c'est bien là l'objectif primordial à rechercher. Mais, à côté de la maladie de la dent existe la blessure, la plaie de la dent, c'est-à-dire la *carie d'ordre externe*, sous la dépendance directe des microbes et des acidités de la bouche. A elle correspond une hygiène locale, l'hygiène de la bouche. Aussi bien s'adressera-t-elle non seulement à la carie dentaire, mais encore à toutes les autres affections et infections de la gorge, du pharynx, des amygdales et des gencives. Séparément moins fréquentes que la carie, leur nombre, et leur gravité parfois, ne permettent pas de négliger leur prévention. Celle-ci a un double aspect et il ne viendra à l'esprit d'aucun médecin d'en négliger le côté général, et par exemple, de ne pas mesurer le traitement spécifique pour éviter une stomatite mercurielle ou bismuthique. Mais cependant, dans ces derniers cas, le traitement local, préventif ou curatif, il faut le connaître, devient d'une importance capitale, d'une nécessité absolue.

Nous n'aurons en vue, ici, que l'hygiène locale de la bouche. Quelques connaissances physiologiques sont d'abord nécessaires ; nous les résumerons très rapidement. Dans une bouche saine, l'épithélium pavimenteux et la salive sont les éléments de défense. Ils maintiennent la cavité buccale en état de santé et d'équilibre en dépit des microbes et des acidités qui proviennent des sécrétions microbiennes, des fermentations dues aux débris alimentaires. Respecter cette défense naturelle locale, l'aider ensuite, tels sont le but et la tâche à poursuivre par l'hygiéniste.

La respecter consiste à proscrire les antiseptiques puissants dont les doses massives et répétées peuvent troubler les vertus biologiques de la salive. L'aider consiste à favoriser des actes mécaniques de propreté, de balayage qu'accomplissent la langue et la salive. Le moyen le plus simple à employer pour remplir ce rôle d'assistance est le *brossage* et le *savonnage*.

Le *brossage* des dents et des gencives est une nécessité d'hygiène élémentaire. Pour s'en convaincre, il suffit d'avoir examiné une seule fois une bouche malpropre. Une mince pellicule gluante de débris alimentaires, de mucine et d'agglomérat microbien englue les dents. Puis cette couche alluvionnaire augmente d'épaisseur, encombre les espaces interdentaires et les comble. Elle s'encroûte à la longue de tartre. Les dents sont dès lors réunies par une muraille dure et calcaire qui enflamme les gencives, et c'est la gingivite buccale. Si l'on n'y porte remède, le tartre ouvre les articulations alvéolo-dentaires aux microbes, et la gingivo arthrite banale apparaît pour ouvrir la voie, si la constitution générale s'y prête, à la polyarthrite alvéolo-dentaire pyorrhéique. Si le milieu buccal de plus en plus microbien et acide devient agressif pour le tissu dentinaire, c'est bientôt la carie dentaire, la dentinite d'abord, puis la pulpite avec son enchaînement de complications infectieuses pour l'articulation alvéolo-dentaire. En dehors du cadre dentaire proprement dit, c'est encore un milieu propice et un facteur favorable à toutes les infections de la gorge, des amygdales, à toutes les ulcérations des gencives.

La *brosse* est l'instrument obligatoire pour vaincre et balayer la malpropreté naturelle et dangereuse de la bouche. La brosse ne sera pas très petite ; brosser une seule dent à la fois serait une besogne longue, fastidieuse, qu'on n'accepte pas. La brosse sera donc de bonne grandeur pour atteindre trois ou quatre dents à la fois. Fabriquée en poils de sanglier, il est admis que les poils noirs sont les plus durs, les plus solides, ceux qu'on doit préférer. Les bords libres des poils forment par leur réunion une surface plane lorsqu'ils sont de même longueur. Parfois de place en place des petites touffes .de poils plus longs hérissent la surface plane de la brosse, de manière à s'introduire théoriquement plus facilement dans les espaces interdentaires qu'il convient de nettoyer particulièrement.

Sous peine d'être dangereux, le brossage doit être effectué verticalement sur les gencives, les espaces interdentaires et les dents. Effectué horizontalement, il peut à la longue attaquer et blesser les dents. Si l'on veut bien un instant comparer le rangement des dents sur les mâchoires au rangement des dents sur un peigne, il tombe vite sous le sens qu'on ne peut nettoyer les premières autrement que les secondes, c'est-à-dire verticalement. Une seule exception pour les faces triturantes des dents, qui doivent être brossées dans le sens antéro-postérieur.

Au niveau de la mandibule, la brosse doit être introduite d'avant en arrière, les poils verticalement dirigés, face en bas et au fond du vestibule ; on imprime à la brosse un mouvement de rotation

de bas en haut, de sorte qu'elle agisse sur les faces vestibulaires des dents et des espaces interdentaires. Même action verticale sur la face linguale des molaires et des espaces interdentaires si la brosse agit de même de bas en haut sous l'effet d'un mouvement de rotation. Pour atteindre les faces linguales des dents du massif incisif, la brosse sera tirée verticalement de bas en haut sur toute sa longueur du talon à la pointe. Au maxillaire supérieur, les faces vestibulaires des dents et les espaces interdentaires seront atteints grâce à un identique mouvement de rotation de la brosse, mais de haut en bas, les poils étant toujours logés face à la partie supérieure du vestibule Les faces linguales des dents et espaces interdentaires seront brossés par le même procédé. Quant aux faces linguales des incisives et canines, elles seront brossées verticalement de haut en bas par la brosse tirée du talon à la pointe.

Pour rendre le brossage plus effectif, deux procédés : on peut charger la brosse de poudre ou de savon. La poudre a été accusée du grave méfait d'user les dents au niveau des collets. La craie pulvérisée, porphyrisée, passée au tamis de soie nº 120, n'est pas abrasive ni dangereuse. On peut l'employer à l'état pur sans inconvénient, si l'on a soin de brosser les dents verticalement. Mais on trouve la poudre le plus souvent incorporée au savon et aux pâtes dentifrices. Tout récemment un progrès a été accompli ; une grande firme vient de remplacer la craie par du mica pur et en poudre, Le mica est doux, malléable, se modèle parfaitement sur les surfaces à polir, se présente à elles parallèlement et cela de par sa constitution même. Aux essais d'usure il s'est montré sur les dents, l'ivoire ou les métaux avec un coefficient d'usure quatorze fois plus petit que celui de la craie porphyrisée, la meilleure des poudres employée jusqu'ici.

Mais c'est sur le savonnage de la bouche, des gencives et des dents que nous voulons particulièrement attirer l'attention.

Presque tous les cliniciens recommandent son emploi. A une exception près, l'accord tend à être général à son sujet et le savon sert de base à la majorité des pâtes dentifrices. Est-ce par empirisme, en vertu de la formule simpliste : « Lavez vos dents comme vos mains » ? Évidemment non. A l'heure actuelle on reconnaît au savon des caractères propres multiples et importants, à savoir : des propriétés mécaniques et physico-chimiques, des propriétés antimicrobiennes et antitoxiques, enfin des propriétés immunisantes. Elles justifient son emploi au niveau de la bouche.

Les *savons* prennent naissance par dédoublement des graisses en acide gras et glycérine au contact des solutions alcalines. Corps peu actifs, les savons entrent difficilement en liaison avec les autres corps. Leurs molécules sont de grande taille. Les savons naissent dans des lessives diluées ; on les extrait par précipitation et concentration sous forme d'un masse pâteuse, homogène, onctueuse au toucher, soluble dans l'eau et l'alcool. A froid, la solution est une suspension assez grossière où de fines particules forment nuages et tourbillons. A chaud, la liqueur s'éclaircit; ce n'est jamais une solution parfaite, mais plutôt un véritable sol colloïdal. Les solutions de savons possèdent une tension superficielle très faible, d'où découle la fluidité, l'onctuosité, la propriété de faire de la mousse.

Ces caractères des savons permettent un nettoyage facile des corps par lessivage, et en particulier celui de la bouche et des dents. Car les molécules de savon entraînent les particules liquides, solides et même les particules graisseuses auxquelles elles se mêlent en donnant des émulsions fines et stables. La chimie physique met en évidence que les molécules des savons sont douées d'un pouvoir d'adhésion et de liaison considérable pour se souder aux micelles colloïdales, aux molécules cristalloïdes et même aux microbes pour les entourer d'une sorte de film, les isoler de leur milieu et leur donner une certaine inertie chimique. *De ce comportement physico-chimique* découlent les vertus biologiques des savons.

Les *propriétés antimicrobiennes et antitoxiques* furent signalées par Koch, un des premiers, qui, sans plus s'attarder, nota que les savons gênaient le développement de la bactérie charbonneuse. Rodet, en 1905, remarqua la difficulté pour le bacille typhique de pousser dans une solution savonneuse à 5 p. 1 000.

Mais c'est plus particulièrement H. Vincent, en étudiant en 1907 le rôle antibactéricide et antitoxique de la bile, qui contribua à attirer l'attention sur la valeur et le rôle important des savons. Il faisait en effet remarquer que si les sels biliaires et la lécithine présentent des propriétés antitoxiques, elles sont surpassées par celles de la chlolestérine et des savons biliaires.

En 1909, Noguchi montre que les propriétés pathogènes du bacille de Koch sont atténuées par l'oléate de soude et que sous cette forme atténuée les bacilles peuvent être inoculés au cobaye, qui acquiert un certain degré d'immunisation.

Ces observations de laboratoire ne déterminèrent pas d'applications pratiques ; elles restèrent négligées. En 1919, l'Américain P.-W. Larson

s'empare de la question, l'étudie ensuite à fond pendant une longue période d'une dizaine d'années. La question rebondit alors et de multiples expériences l'auteur tire des conclucions pratiques applicables au domaine médical et même au domaine très spécial de la stomatologie.

Nous ne pouvons citer toutes les recherches de cet auteur sur les vertus des savons; nous donnerons un simple résumé chronologique de ses principales communications.

En 1919, W.-P. Larson, avec la collaboration de W.-F. Cantwell et T.-H. Hartzell, cherche à abaisser la tension superficielle des milieux de culture. Il obtient que seule une solution adhéquate de savon fasse baisser la tension superficielle jusqu'à 32 dynes et qu'à partir de 45 dynes tout développement en surface soit arrêté. Les filtrats ainsi obtenus ne sont toxiques ni pour les bactéries elles-mêmes, ni pour les animaux de laboratoire auxquels ils sont inoculés.

Dès lors, recherches et remarques sur les savons se succèdent. En 1923, W.-P. Larson et Irwin A. Montaux effectuent un mélange à parties égales de crachats et de solution à 2 p. 100 de ricinoléate de soude qu'ils inoculent au cobaye. Ce mélange détermine un gonflement ganglionnaire, mais quatorze jours après tout est rentré dans l'ordre. Les témoins inoculés avec des quantités moitié moindre meurent avec lésions caractéristiques de tuberculose expérimentale.

Cette même année 1923, Charles-Georges-Lewis Wolf signale que les milieux de culture peptonés contenant des quantités variables de ricinoléate de soude se montrent inhibitoires aux anaérobies et surtout au bacille diphtérique.

En 1924, W.-P. Larson et Edmond Nelson montrent que les toxines tétaniques et diphtériques sont complètement neutralisées quand on y ajoute du savon de ricin en quantité suffisante pour abaisser la tension superficielle à 40 dynes. Les cobayes supportent alors 100 fois la dose mortelle. Nelson et Henrici montrent en outre que la solution à 2 p. 100 de savon de ricin détruit l'endotoxine de l'Actinomyces gypsoïde.

En 1924 et 1925 W.-P. Larson et Edmond Nelson rapportent les deux faits suivants : 1° l'adjonction d'une solution de ricinoléate de soude à une culture virulente de pneumocoques dans la proportion de 0,1 p. 100 fait perdre son pouvoir pathogène au micro-organisme. L'inoculation intrapéritonéale de 10 centimètres cubes ou plus de la solution ainsi obtenue ne rend pas malade le lapin, mais amène la formation d'agglutinines en quantité telle que le lapin résistera par la suite à des doses plusieurs fois mortelles de pneumocoques. *Le sérum de l'animal a un pouvoir protecteur* pour les autres lapins.

Deuxième fait : sur une couche de streptocoques de la scarlatine traitée avec 0,50 p. 100 de ricinoléate le développement de la culture est arrêté en moins de cinq minutes.

En 1924 W.-P. Larson, R.-D. Evans et Edmond Nelson étudient comparativement la valeur des différents savons au point de vue antitoxique. Les savons oléique, stéarique, palmitique ont un pouvoir antitoxique nul. Les savons laurique, myriatique ont un pouvoir antitoxique mais qui ne peut être comparé au savon ricinique. Ce savon, en effet, mélangé à la toxine diphtérique ou tétanique, est bien toléré et le mélange ainsi obtenu possède un *pouvoir antigénique d'immunisation*. Larson explique l'action antitoxique des savons qui n'empêchent cependant pas le pouvoir antigénique par un phénomène d'adsorption. La molécule toxine adsorbe apparemment le ricinoléate à sa surface et demeure emprisonnée, isolée du milieu environnant, de sorte qu'elle n'est pas libre de réagir sur les tissus. Elle est probablement de ce fait libérée lentement, ce qui permet d'obtenir une action antigénique très prolongée.

W.-R. Albus et George Holm (1926) rapportent que dans les milieux où le ricinoléate est employé pour abaisser la tension superficielle le bacille lactique bulgare est inhibé, si la tension superficielle est inférieure à 40 dynes.

J.-C. McKinley et W.-P. Larson (1926) neutralisent le virus de la poliomyélite expérimentale par du ricinoléate de sodium, tandis que les animaux témoins sont tous tués par l'inoculation.

Emmet B. Carmichael peut injecter un grand nombre de doses mortelles de ricin sans tuer le lapin, si le ricin est mêlé à du ricinoléate.

Ce même auteur (1927) neutralise par le même procédé le venin du serpent à sonnette.

Toutes ces observations étrangères de Larson et de ses élèves sont vers cette époque confirmées en France. L. Cotoni et E. Cesari, avec la collaboration de Mme Gosset-Gorowitz et C. Fruche (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1927) reproduisent les expériences et les conclusions de Larson en ce qui concerne les streptocoques, dépouillés par le ricinoléate de soude de leur pouvoir pathogène, tout en conservant leur pouvoir immunisant.

Arnold Netter, Emile André, Cesari et Cortoni (*Société de biologie*, 1927) apportent une confirmation semblable en ce qui touche le pouvoir antitoxique du ricinoléate de soude vis-à-vis du pneumocoque et du streptocoque.

En 1928, Maurice Renaud au laboratoire d'épidémiologie de H. Vincent au collège de France

expérimente le pouvoir neutralisant des savons sur le venin de cobra et sur le bacille tuberculeux. M. Vincent fait ressortir le caractère de généralité des phénomènes antitoxiques et immunisants des savons et il donne le nom de *cryptotoxines* à ces toxines affaiblies dont le pouvoir antigénique est conservé.

Ce pouvoir des savons s'étend même aux alcaloïdes, au sulfate de strychnine, et Velluz montre que sous forme de complex-savon un cobaye supportera huit doses mortelles.

Henri Violle (*Société de biologie*, 1933) précise qu'une solution à 1 p. 1000 de ricinoléate de sodium agissant sur diverses souches de bacilles tuberculeux (type humain et type bovin) tue tout élément microbien après un contact de trente minutes à 37°, tandis que cette même solution immobilise seulement, mais en quelques minutes, les tréponèmes de Schaudinn, les spirochètes ictéro-hémorragiques, de la fièvre récurrente et des poules.

Le même auteur dans une autre communication à l'Académie des sciences en 1933, communication présentée par H. Vincent, fait d'abord connaître le résultat de ses expériences sur le ricinoléate de soude supérieur, au point de vue antiseptique, aux oléates, stéarates, palmitates, laurates, etc. Mais cette action est spécifique vis-à-vis de certains microbes seulement.

Les bacilles ayant une affinité pour le tube digestif, bacilles typhiques, paratyphiques, dysentériques, vibrion cholérique, l'entérocoque, le *Bacterium coli*, le *Bacillus proteus*, le bacille pyocyanique ne sont pas détruits. Il y a là un effet remarquable de résistance des microbes aux milieux riches en savons, à la formation desquels la bile et le suc pancréatique jouent un rôle capital.

Par contre, les bacilles qui se développent soit dans le pharynx, le nasopharynx, soit dans les bronches, le tissu pulmonaire, tels que les méningocoques, pseudo-méningocoques, le bacille de Pfeiffer, le bacille diphtérique, les bacilles pseudo-diphtériques et même le bacille tuberculeux, si résistant aux antiseptiques, présentent *in vitro* une sensibilité tout à fait remarquable vis-à-vis de ce corps.

Le gonocoque est détruit immédiatement; les spirochètes de la bouche, des eaux, de la spirochétose aviaire sont tués très rapidement. Il en est de même pour le microbe de la fièvre ondulante et le virus de la vaccine.

Et si les staphylocoques résistent au ricinoléate de soude, par contre les streptocoques pathogènes sont tués très rapidement.

L'auteur fait remarquer qu'à la dilution de 1 p. 1 000 le ricinoléate n'est pas toxique, même aux doses cependant très élevées qu'on injecte aux animaux de laboratoire (cobayes, lapins, poules), que ces injections soient intraveineuses, cardiaques, musculaires, sous-cutanées, intrapéritonéales. Les instillations conjonctivales chez le lapin ne déterminent même aucune réaction immédiate ou ultérieure.

L'innocuité du ricinoléate de soude nous semble suffisamment démontrée par tolérance de toutes ces injections diverses. L'agressivité hypothétique de ce savon contre la muqueuse buccale nous paraît donc, contrairement à ce qui a été écrit, comme complètement illusoire. La conclusion d'Henri Violle, au contraire, est, pensons-nous, judicieuse et doit être adoptée : « Si les méthodes aseptiques doivent se substituer aux méthodes antiseptiques brutales, dans tous les cas où cela est possible, les méthodes cytophylactiques, ou plus simplement neutres, dénuées d'agressivité, doivent dans tous les autres cas intervenir, constituant un pont jeté entre ces deux méthodes. »

L'application pratique de ces notions expérimentales dans le domaine stomatologique s'imposait. Les propriétés des savons, en particulier du ricinoléate de soude, spécifique antitoxique des microbes de la bouche, du rhinopharynx et des bronches, devaient le désigner comme précieux agent prophylactique des maladies de la cavité buccale.

Les Américains, les premiers, se préoccupent de la mise au point de la question et mènent de front les recherches scientifiques et thérapeutiques.

Thomas Hartzell et W.-P. Larson (1925) expliquent le succès de l'action antimicrobienne du ricinoléate de soude dans la bouche par le pouvoir dialytique de ce savon qui lui permet de pénétrer le revêtement gras des bactéries. Ce savon ricinique, disent-ils, fait un idéal pansement humide pour les plaies, et il est utile pour nettoyer les surfaces dentaires, pour pulvériser les gosiers et antres, pour soigner les alvéoles des dents extraites.

Hartzell (1927) se préoccupe de voir incorporer le ricinoléate aux préparations nettoyantes sur la base de 2 p. 100 de la masse totale pour qu'il ne soit pas absorbé par les ingrédients qui masquent son mauvais goût. Si ces conditions nécessaires à son action sont remplies, l'auteur en apporte des preuves suffisantes, le ricinoléate de soude, inoffensif pour l'émail des dents, pour les muqueuses, est un solvant de la mucine, de la plaque de mucine, dont l'élément principal est le nombre prodigieux de cocci pathogènes. C'est donc un agent idéal

pour aider à la prévention et au traitement de la pyorrhée.

Horace E. Jones (1927), Arvah S. Hopkins (1930) emploient également le ricinoléate de soude contre la polyarthrite alvéolo-dentaire pyorrhéique, contre l'angine de Vincent. William W. Booth (1926) traite avec le ricinoléate de soude à 10, 20 et 40 p. 100 des gangrènes pulpaires nauséabondes, tente ensuite des cultures et obtient toujours des ensemencements négatifs. I. Wheatley (1931) apporte l'observation de 10 gingivites banales, de 2 angines de Vincent et de 2 pyorrhées alvéolo-dentaires traitées avec succès par le savon de ricin.

Nous ne voulons pas nous attarder sur les multiples applications purement dentaires du ricinoléate de soude, ni sur l'emploi de plus en plus généralisé de ce produit comme principe actif de tout traitement prophylactique des maladies de la bouche et des dents.

Notre but est tout autre et plus simple : montrer que le savonnage de la bouche et des dents, pour banal, facile et répandu qu'il soit, n'en possède pas moins une base scientifique très solide et très sûre.

Dans l'état actuel des connaissances, rien donc de mieux à faire que de se brosser la bouche et les dents avec le savon du ricin, puisque aussi bien des biologistes, et des plus grands, ont pris la peine de prouver son pouvoir empêchant sur les microbes, son pouvoir neutralisant sur leurs toxines, son pouvoir immunisant pour l'organisme.

Bibliographie.

ALBUS (W.-R.) et HOLM (GEORGE-E.), Research Laboratories, Bureau of Dairying. United States Department of Agriculture, Washington D. C. — The effects of surface tension upon the growth of Lactobacillus acidophilus et Lactobacillus bulgaricus (*J. Bact.*, 12, 13-18, 1926).

ARLOING et DELORE, Modification des propriétés pathogènes du bacille tuberculeux par certaines solutions de savons (*C. R. de Soc. de biologie*, 1930, p. 247).

BONJEAN, Étude de l'action du savon appliqué au traitement des plaies de guerre (*Revue d'hygiène*, 1917, p. 111).

BOOTH (WILLIAM-W.) (Pittsburgh, Pensylvania), Report on the use of soricin and of ammoniacal silver nitrate and formalin (*Dental Items of Interest*, 50, 849-85, 1928).

CAMESCASSE, Le savonnage en chirurgie septique (Doin, édit., 1917).

CARMICHAEL (EMMET-B.) (Department of Biochemistry, College of Medicine. Cincinati, Ohio), Detoxification of Rattles nake Venom by sodium ricinoleate (*J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 31, 453-4, 1927).

CARMICHAEL (EMMET-B.) (Cincinati, Ohio), Detoxification of and the Immunity Production to Ricin by sodium ricinoleate (*Proc. Soc. Exper. Biol. and med.*, 24, 5-7, 1926).

COLBY (WOODART) (Miller Hospital-Clinic, Saint-Paul, Minnesota) (discussion : Dr W.-P. Larson, Minneapolis). The Dick test and active immunisation against scarlet fever with detoxified toxin (*Minnesota Med.*, 8, 568-571, 1925).

COTONI (L.) et CESARI (E.) avec la collaboration de Mme GOSSET-GOROWITZ et FRUCHE (C.) (Institut Pasteur de Paris), Streptocoques et immunisation antistreptococcique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 41, 1270-1291, 1927).

DAY (A.-A.) et GIBBS (W.-M.) (Department of Bacteriology and Pasteur Research Laboratories. Northwestern University Medical-School, Chicago, Illinois), Surface tension in relation to bacterial growth with special refereuce to Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus bulgaricus (*J. infect. Dis.*, 43, 97-107, 1928).

HARTZELL (THOMAS-B.) et LARSON (W.-P.) (Minneapolis, Minnesota), Neutralization of bacterial toxins (*J. Am. Dent. Ass.*, 12, 271-272, 1925).

HARTZELL (THOMAS-B.), Etiology of pyorrhea alveolaris, with a simplified treatment (*J. Am. Dent. Ass.*, 12, 1452-67, 1925).

HARTZELL (THOMAS-B.) et LARSON (W.-P.), Further observations on the Detoxification of Bacterial toxins (*J. Am. Dent. Ass.*, 13, 1147-50, 1926).

HARTZELL (THOMAS-B.), The Root Canal Problem (*Dental Item of Interest*, 49, 1-22, 1927). — The explanation of the failure of the dental profession to prevent dental diseases (*Dental Cosmos*, 69, 1095-1192, 1927). — Factors in the control and cure of pyorrhea (*J. Am. Dent. Ass.*, 14, 2056-63, 1927). — Bacteria (*J. Am. Dent. Ass.*, 15, 516-519, 1928).

HOPKINS (ARRAH-S.), Détoxication dans le traitement des maladies périodontiques aiguës et chroniques par S. R. (*Dental Cosmos*, août 1930, p. 830).

JONES (HORACE-E.), Le ricinoléate de soude, nouvel agent unique dans la thérapeutique dentaire (*Brit. Journ. of Dental science*, juin 1927 ; Résumé dans *Dental Cosmos*, septembre 1927, p. 959). — *Dental Cosmos*, mars 1927.

JORGENSON (G.-E.) et TOPLIFF (R.-F.) (Clermont, Jowa), Some studies of sodium ricinoleate (*Am. Dent. Surgeon*, 47, 79-83, 1927).

LARSON (W.-P.), CANTWELL (W.-F.) et HARTZELL (T.-H.) (Department of Bacteriology and Immunology. University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota), The Influence of the surface tension of the culture medium on the growth of bacteria (*J. Infect. Dis.*, 25, 41-46, 1919).

LARSON (L.-W.) et LARSON (W.-P.), Factors governing the fat content of bacteria and the influence of fat on pellicle formations (*J. Infect. Dis.*, 31, 407-415, 1922).

LARSON (W.-P.) et NELSON (EDMOND), The antigene properties of pneumococci and streptococci, treated with sodium ricinoleate (*Proc. Soc. experim. biol. and med.*, 22, 357-8, 1924-1925).

LARSON (W.-P.) et MONTANK (IRWIN.-A.), The effect of wetting on pathogenetic and viability of the tubercul, bac. (*Proc. Soc. exp. biol. and. med. N. Y.*, 20, 229-232, 1922-1923).

LARSON (W.-P.) et NELSON (EDMOND) (Department of Bacteriology and Immunology, University of Minnesota, Minneapolis), The effect of the surface tension of the medium upon bacterial toxins (*Proc. Soc. exp. biol. and med.*, 21, 278-279, 1924).

LARSON (W.-P.), EVANS et NELSON, The effeet of sodium ricinoleate uper baeterial toxines and the value op soap-toxiu mixture as autigen (*Proc. Soc. exp. biol. and med. N. Y.*, 22, 194-196, p. 357, 1924-1925).

LARSON (W.-P.), Immunisation against diphteria with toxin detoxified with sodium ricinoleate (*J. Am. med. Ass.*, 1926, t. XXXVI, p. 998).

LARSON (W.-P.) et FAHR, A uew anatimeningoeoe. serum (*Minnesota Med. Saint-Paul*, 1925, 8, p. 424).

LŒWE, Bindung des Tetanus-toxines (liaison et neutralisation par substances de la série grasse et particulièrement les acides stéarique, oléique, ricinoléique dans leurs eombinaisons alcalines) (*Biochem. Zeitschr.*, 1911, t. XXXIII, p. 225).

MCKINLEY (J.-C.) et LARSON (W.-P.) (Minneapolis), Sodium rieinoleate and aetive immunity against experimental monkey poliomyelitis (*Proc. exp. biol. and med.*, 24, 297-300, 1926).

NETTER (A.), ANDRÉ (E.), CÉSARI et COTTONI (Hospice de la Salpêtrière et Institut Pasteur), Action du ricinoléate sur les bactéries et les toxines (*C. R. Soc. de biol.*, 96, 184-186, 1927 ; (*Bull. Soc. biol.*, 22 janvier 1927, p. 184).

NEWGARDEN (MARK) (Department of oral surgery, Greenpoint Hospital, Brooklyn, N. Y), Vincent's infection (*Dental Items of Interest*, 50, 29-41, 1928).

NOGUCHI, Ueber die Einwirkung von Seipen auf die Lebensfähigkeit und immunisierende Eigenschaft des Tuberkelbazillen (*VI*e *Congrès intern. de tubercul. à Washington*, publié par *Centralbl. f. Brakter.*, 1909, p. 84).

PILOD, Le pouvoir antiseptique du savon (*P. M.*, 1912, p. 587).

RENAUD (MAURICE) (Laboratoire d'épidémologie du Collège de France), Le pouvoir neutralisant des savons sur le venin de cobra (*Soc. de biol.*, 7 juillet 1928 ; *C. R. Soc. biol.*, 99, 496-499, 1928). — Immunisation contre le venin de cobra par les complexes veninsavou (*Soc. de biol.*, 11 janvier 1930). — Sur la propriété qu'ont les savons d'abaisser la tension artérielle (*Soc. de biol.*, 26 avril 1930). — L'oléate de soude, médicament hypotenseur (*Soc. méd. hôp.*, 2 mai 1930). — Influence de la concentration des solutions sur la résorption et l'aetion pharmacodynamique de l'adréliuc (en collaboration avec A. Miget) (*Soc. de biol.*, 18 octobre 1930). — Iufluenee de la conceutration des solutions sur l'aetion toxique des sels de mercure (*Soc. de biol.*, 25 octobre 1930). — Sur les conditions de la résorptiou, de la diffusion et de l'action des substauces toxiques et médicamenteuses (*Soc. méd. hôp.*, 7 novembre 1930). — Sur les propriétés des complexes savonneux de métaux lourds (*Soc. de biol.*, 8 novembre 1930). — Les savons en thérapeutique interne (*Soc. méd. des hôpitaux*, 21 novembre 1930). — Les savons de métaux lourds dans le traitement des maladies infectieuses (syphilis, tuberculose ; *Soc. méd. des hôpitaux*, 17 déeembre 1930). — Le savon d'acridine dans le traitement des proeessus infeetieux (*Soc. méd. des hôp.*, 24 décembre 1930).

SÉDALLIAN et VELLUZ, Sur le mécanisme d'inactivation de la toxine tétanique par les savons et les acides gras (*C. R. Soc. biol.*, juin 1927, p. 496).

VELLUZ, Action des savons sur la toxicité de certains alcaloïdes (*C. R. Ac. sc.*, 189, 1929, p. 1325). — Reeherehes sur les complexes stryehnine-savons (*C. R. Soc. biol.*, 1930, p. 382). — Action des savons sur la toxicité de quelques sels métalliques (*C. R. Soc. biol.*, juillet 1930, p. 974).

VINCENT (H.), Aetiou de la bile sur la toxiue tétanique (*C. R. Soc. biol.*, 1907, p. 623). — Deuxième note sur les propriétés antitoxiques de la bile. Action des composés de la bile sur la toxine tétanique (*C. R. Soc. biol.*, 1907, p. 695). — Études expérimentales sur le sort de la toxine tétanique dans le tube digestif (*Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1908, 22, p. 341). — Sur les propriétés générales des cryptotoxines, en particulier de la cryptotoxine tétanique (*Comptes rendus de l'Ac. des sciences*, 182, 1926, p. 1307). — Nouvelles recherches sur les cryptotoxines (*Ibid.*, 184, 1927, p. 921). — Sur quelques substances non colloïdales à propriétés cryptotoxiques (*Ibid.*, 186 1928, p. 1175).

WHEATLY (J.), Les propriétés du ricinoléate de sodium pour le traitement de la gingivite aiguë (*Guy's Hospital Gazette*, 13 juin 1931, p. 237-246).

WOLF (CHARLES-GEORGE LEWIS) (John Bonnett Memorial Laboratory, Addenbrookle's Hospital, Cambridge, England), The influence of the surface tension on the growth of bacteria (*Biochem. J.*, 17, 813-826, 1923).

A PROPOS D'AFFECTIONS CUTANÉES D'ORIGINE DENTAIRE

PAR

Pierre SASSIER

Nous les envisagerons simplement du point de vue du praticien. Et nous nous bornerons, après nombre d'auteurs, à relater, en les résumant succinctement, quelques observations caractéristiques récentes dont les conclusions paraissent devoir s'imposer. Car, si l'apparition et le développement d'affections cutanées liées à l'existence de lésions gingivo-dentaires sont admis par la plupart des dermatologistes et des stomatologistes, l'attention du médecin n'est peut-être pas encore suffisamment attirée sur ce point dans les traités classiques.

Ces affections cutanées sont très diverses et de fréquence variable : prurigos, eczémas, pelades semblent pourtant prédominer à côté de cas moins fréquents : sycosis, impétigo, urticaire, herpès, acné, zona, dermatites microbiennes ou pyodermites...

Eczémas. — Uue ménagère de quarante-huit ans vient eonsulter à l'hôpital Broussais pour des lésions d'eczéma localisées aux mains et aux avant-bras et cataloguées eczéma professionnel. Le début en remonte à quelques semaines. Tous les traitemeuts, et les plus divers, sont tentés. L'état ne s'améliore pas. En désespoir de cause, la malade, qui est porteuse de dents cariées pyorrhéiques et serties de tartre et de lésions giugivales, nous est adressée. Les neuf dents qui subsistaient eneore sont extraites. En quelques jours l'eczéma s'améliore, puis disparaît entièrement (observation antérieurement publiée avec le Dr Flandin).

Une malade de Vincent et Resnik, âgée de cinquante et un ans, pyorrhéique de longue date, présentant un passé de colite chronique, est atteinte *depuis cinq ans* d'un eczéma localisé aux mains et aux avant-bras. Rien ne parvient à améliorer cette lésion, quoique toutes les thérapeutiques aient été essayées : pommades, régimes, traitements de choc, radiothérapie, auto-hémothérapie, hyposulfite de soude *per os* ou par voie intraveineuse. Une hémoculture gingivale est pratiquée, qui donne un entérocoque en culture pure. A la troisième injection d'un auto-vaccin préparé avec ce germe, les auteurs notent une disparition complète des éléments vésiculeux et du prurit. Après une récidive légère, une injection est encore faite et tout rentre définitivement dans l'ordre sans aucune intervention locale.

Pelade. — Parmi tant d'autres, nous prenons au hasard l'observation présentée récemment par Dechaume, Vrasse et Deliberos, concernant un étudiant en chirurgie dentaire de vingt-cinq ans, qui, en 1933, s'aperçut de l'existence d'une plaque de pelade dans la région occipitale droite en même temps que du même côté une dent de sagesse effectuait son éruption. L'excision au bistouri électrique du capuchon muqueux qui recouvrait cette dent suffit à amener l'arrêt dans le développement de la plaque peladique. Quelques mois après, celle-ci avait entièrement disparu. Au bout d'un an, les mêmes phénomènes se produisent du côté gauche : plaque de pelade coïncidant avec l'éruption de la dent de sagesse inférieure. Disparition par de simples cautérisations de la muqueuse à l'acide trichloracétique.

Mme Andrieux a publié l'observation d'un homme qui pendant douze ans vit apparaître successivement des plaques de pelade à l'occasion d'extractions dentaires, d'hypersensibilité des collets et de poussées douloureuses d'une canine supérieure incluse.

Des cas analogues sont fréquents. Jacquet, Rousseau-Decelle, Sabouraud, Darier en ont relaté de nombreux.

Érythrose et prurigo. — Les « feux de dents » que présentent les jeunes enfants à l'occasion de l'éruption de leurs dents de lait sont tellement connus de tous qu'il nous paraît inutile d'y insister plus longuement.

Frey a rapporté le cas d'une jeune enfant chez laquelle à chaque « poussée » dentaire correspondait une « poussée » de prurigo. En même temps, les cheveux de la petite malade, habituellement frisés, ne frisaient plus.

Sycosis. — Un employé d'une quarantaine d'années qui traînait depuis six mois un sycosis de la barbe, localisé à la région mentonnière et rebelle aux traitements habituels, nous est adressé. L'examen endo-buccal ne montre que deux caries superficielles et des lésions de gingivite tartrique. Quelques jours après l'obturation des dents malades et à la suite d'un détartrage minutieux, suivi de cautérisations des languettes interdentaires à l'acide trichloracétique, le sycosis s'améliore et disparaît rapidement (cas antérieurement publié avec le Dr Flandin).

Impétigo. — Une fillette de dix ans, dont l'observation est rapportée par Dechaume et Deliberos, porteuse d'impétigo, leur est adressée pour une fistule sous-maxillaire en rapport avec une infection profonde d'une molaire inférieure. La dent est extraite, les alvéoles curetés *et le traitement dermatologique arrêté*. Trois jours après, la lésion, qui depuis treize jours résistait aux applications locales de crème d'Alibour et à l'auto-hémothérapie, est guérie.

Urticaire. — Une cliente vient nous trouver, porteuse de trois lésions de pulpite chronique banale. Premier pansement à base d'acide arsénieux. Cinq jours après la patiente nous raconte incidemment qu'elle a présenté, peu après être venue nous consulter, une éruption généralisée d'urticaire. Son médecin a incriminé l'absorption de fraises et l'a mise à un régime. L'éruption, très douloureuse, est terminée de la veille. Sans prêter grande attention à ce récit, nous plaçons un second pansement analogue dans une des deux autres dents atteintes. Quelques heures après : nouvelle poussée d'urticaire. Intrigué, nous attendons quinze jours avant de traiter la troisième dent, qui, soignée alors de la même manière, s'accompagne d'une nouvelle éruption, moins violente que la précédente.

Des cas d'éruption d'urticaire apparus à la suite de pansements formolés ont été décrits.

Herpès. — Un étudiant en droit de vingt-trois ans, dont la joue est couverte d'herpès, vient nous consulter pour un accident d'éruption de dent de sagesse. Quatre jours après l'extraction de celle-ci, l'herpès disparaît.

De semblables éruptions herpétiques peuvent survenir à la suite d'une extraction, simplement même après une banale poussée d'arthrite.

Acné. — Chez un étudiant en médecine de vingt-deux ans qui nous fut adressé pour un traitement dentaire, peut-être susceptible d'améliorer une poussée d'*acné juvénile*, ce traitement fit disparaître les lésions cutanées.

Rousseau-Decelle a signalé des cas d'*acné rosacée* améliorés et guéris de la même manière.

Zona. — Dechaume, Vrasse et Deliberos rapportent l'observation d'une femme de soixante-dix-sept ans, atteinte d'un zona commissural et palpébral, paraissant secondaire à une lésion péri-apicale d'une prémolaire inférieure droite. Sur cette dent trépanée on fait une série d'applications de courant de haute fréquence. A la quatrième séance, les placards vésiculeux s'effacent. Mais il persiste des douleurs névralgiques, reliquat de l'éruption zonateuse, et qui ne disparaissent pour ne plus récidiver qu'après l'extraction de la dent incriminée.

Dermatites microbiennes. — Un de nos malades porteur d'une dermatite microbienne de la face la vit disparaître par simple modification d'un appareil prothétique mal ajusté en bouche et qui provoquait au niveau des gencives des irritations constantes.

Pyodermites. — Une femme de cinquante ans, arthritique, sujette à des crises vésiculaires et à des poussées de douleurs rhumatismales, nous est adressée parce que son médecin, consulté sur des lésions de pyodermite durant depuis des mois, qu'aucun traitement médicamenteux ou vaccinal n'a améliorées, a remarqué, en examinant sa bouche, un début d'alvéolyse. Un ensemencement sanguin après prélèvement au niveau des languettes gingivales, suivant la technique de Vincent, est pratiqué. Les cultures demeurent stériles. Des séances rapprochées de détartrage, des cautérisations profondes à l'acide trichloracétique, amènent vite l'amélioration.

Voilà, après tant d'autres, publiés depuis un demi-siècle, un ensemble de cas récents où les rapports des affections cutanées avec l'atteinte du système bucco-dentaire paraissent indubitables. Certes, il ne faudrait pas tomber dans l'erreur,

trop fréquente chez certains spécialistes — les Américains en particulier, — de rejeter sur les dents la responsabilité de tous les troubles d'étiologie inconnue, mais il ne faudrait pas non plus en méconnaître l'existence, parce qu'elles paraissent presque heurter nos habitudes courantes.

Est-il possible, devant une affection cutanée, de pouvoir cliniquement en assurer l'origine dentaire ? Il ne le semble pas. Tout au plus, certains indices permettront-ils de la soupçonner :

1° Son apparition, parfois héréditaire (certains cas de pelade), chez des sujets prédisposés, les uns émotifs, hypervagotoniques pour la plupart ; les autres, surmenés, affaiblis par une maladie infectieuse récente, une intoxication ou une auto-intoxication chronique, intestinale ou hépatique le plus souvent (nos malades rentraient dans une de ces deux catégories) ;

2° L'échec des traitements habituels, locaux et généraux.

Et c'est en face de cette lésion devenue désespérément chronique, pour laquelle on discute les causes les plus variées : nasales, sinusiennes, intestinales, utéro-ovariennes, endocriniennes... qu'il faut alors songer à examiner la bouche du malade. Seul alors le traitement, de par les résultats qu'il apporte, en affirme ou infirme le diagnostic.

Ce traitement porte sur les lésions les plus diverses :

Muqueuses : soit de simples irritations par du tartre dentaire, des obturations débordantes, etc., soit des infections locales, en particulier des capuchons de dents de sagesse ;

Dentaires : plus ou moins profondes : pulpites, mono-arthrites apicales, granulomes, kystes, dents incluses ou en évolution...

Il est souvent très simple : un détartrage, une extraction... et la lésion cutanée guérit d'elle-même.

Parfois s'adresser aux dents ne suffit pas. Mais, combinés avec le traitement du dermatologiste, ces soins semblent lever une barrière et permettre à ce dernier d'agir.

Ainsi donc, le terrain spécial variable sur lequel évoluent ces affections, leur aspect qui à première vue peut tromper, leur lente évolution, leur traitement causal (d'ailleurs souvent différent) permettent :

1° De ramener schématiquement à deux groupes les malades qui en sont atteints ;

ceux dont les centres nerveux sont en état d'équilibre instable (Rousseau-Decelle) ;

les intoxiqués chroniques ;

2° De saisir la diversité du mécanisme qui préside à leur éclosion et où semblent dominer l'élément réflexe et l'élément infectieux.

I. *La voie réflexe.* — Au maxillaire supérieur, les irritations du trijumeau se transmettent à l'ophtalmique et à l'une de ses branches terminales. Au maxillaire inférieur, la propagation se fait par le nerf mentonnier, ses ramifications et ses anastomoses.

Le trijumeau, par ses connexions avec le sympathique, possédant à l'infini des voies de répercussion, est un des nerfs qui se prêtent le mieux aux réflexes sensitivo-végétatifs : témoin les réflexes oculo-cardiaque, palato-cardiaque, naso-facial. Qu'une irritation *brutale* se produise (les lésions dentaires n'agissant que sur un *facteur constitutionnel spécial* et comme la goutte d'eau qui fait déborder le vase), nous aurons des troubles douloureux, sécrétoires, vaso-moteurs, si souvent observés au cours d'une pulpite par exemple. Qu'elle soit *moins violente*, mais plus continue, ce seront de l'hyperesthésie, de l'érythrose, de la dépilation diffuse, de l'herpès. Qu'elle agisse *à bas bruit*, nous assisterons au développement de véritables troubles trophiques : eczéma, zona, herpès. Et l'on a pu mettre en évidence certaines zones très précises correspondant à un groupe de dents déterminé.

II. *L'élément infectieux.* — Il intervient, semble-t-il, d'une manière très complexe :

soit par essaimage direct ;

soit par voie sanguine, et dans ce cas tous les foyers d'infection focale, au premier rang desquels se rangent les foyers dentaires profonds, (granulomes, dents dévitalisées et imparfaitement traitées) entrent en ligne de compte ;

soit par sensibilisation de l'organisme enfin, car la continuité des décharges toxiques peut arriver à engendrer un véritable état anaphylactique, propice à l'éclosion d'une localisation cutanée quelconque. A l'appui de cette hypothèse, Ravaut n'écrivait-il pas à propos des eczémas : « Chez tous les malades, en traitant directement et uniquement la lésion première, en agissant sur le terrain, nous avons vu disparaître d'elles-mêmes les lésions secondes, ce qui prouve la nature du lien qui les unit. »

Quoi qu'il en soit d'ailleurs, retenons simplement, du point de vue pratique, le seul qui nous préoccupe :

L'existence incontestable, certainement beau-

coup plus fréquente qu'on ne le pense, des affections cutanées d'origine dentaire ;

La difficulté de les mettre en évidence de par l'absence de signes cliniques précis ;

L'importance du terrain dans leurs conditions d'apparition ;

La nécessité de savoir y songer devant une lésion d'allure chronique, rebelle aux traitements habituels ;

La valeur du test thérapeutique qui permet seul d'en affirmer la cause ;

La gamme des moyens thérapeutiques à employer, qui doivent successivement s'adresser :

1° aux lésions buccales, ce qui amène une désensibilisation de l'organisme souvent suffisante à elle seule à apporter la guérison ;

2° aux lésions cutanées : au cas où le traitement dentaire serait inopérant ;

3° à l'état général, en ayant recours :

soit aux auto-vaccins ;

soit à une médication antispasmodique capable de calmer ces malades qui sont avant tout des nerveux et des déprimés.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Emphysème sous-cutané consécutif à une extraction dentaire.

L'emphysème cutané est une complication tout à fait exceptionnelle des traumatismes osseux faciaux et des avulsions dentaires. M. D'ALISE (*Rivista italiana di stomatologia*, janvier 1935) rapporte l'observation d'un homme de trente ans chez qui deux heures après l'ablation d'une molaire supérieure droite apparut brusquement un emphysème sous-cutané occupant toute la face droite. La guérison fut rapide. L'auteur attribue ce cas au fait que le malade avait soufflé par le nez, la bouche fermée ; l'air, dont la pression était augmentée, aurait suivi le chemin suivant : arrière-bouche, choanes, sinus, alvéole de la dent extraite, tissu conjonctif sous-muqueux environnant, tissu conjonctif sous-cutané.

JEAN LEREBOULLET.

Hydrocéphalie et puberté précoce.

Il y a déjà longtemps que l'on a noté, au cours de l'évolution des hydrocéphalies, l'existence possible de manifestations d'ordre végétatif : adipose, nanisme, puberté précoce, modifications des organes sexuels, etc., pouvant coexister avec des signes d'irritation du faisceau pyramidal (paraplégie spasmodique, signe de Babinski) et avec des troubles mentaux.

Tous ces troubles relèvent de l'hypertension intracranienne et de la compression de la base de l'encéphale, en particulier de la région infundibulo-tubérienne. M. B. SCHLESINGER (*Proc. of the Royal Soc. of Medicine*, Londres, vol. XXVIII, n° 2, décembre 1934, p. 149), vient de rapporter un cas de ce genre, concernant une fillette actuellement âgée de huit ans et demi, survivante de deux jumelles qui, à quatre mois, furent atteintes de méningite basilaire postérieure. L'une mourut et chez l'autre se développa progressivement une hydrocéphalie.

Jusqu'en 1932, l'enfant présenta des convulsions, une parésie spasmodique des membres inférieurs avec signe de Babinski bilatéral et une paralysie faciale droite. A partir de cette date, elle commence à se tenir debout, puis à marcher. A sept ans, les seins se développent et, plus récemment, les caractères sexuels secondaires apparaissent, mais sans menstruation.

Une radiographie du crâne ne montre aucune modification de la selle turcique. Par contre, l'examen du fond d'œil révèle la pâleur des papilles, attribuable à une atrophie optique commençante.

L'état mental de l'enfant est un peu particulier ; elle est intellectuellement très retardée et présente de temps en temps des crises de coprolalie.

Le Dr Parkes Weber, au cours de la discussion qui suit la présentation de ce cas, pense qu'il s'agit de *gigantisme épiphysaire* et fait remarquer que, jusqu'alors, ces cas s'observaient surtout chez des garçons.

P. BAIZE.

Les encéphalites psychosiques de la rougeole.

Après une brève revue de la littérature sur les encéphalites aiguës et les encéphalites para et post-infectieuses, A. DE MARCO (*L'Ospedale psichiatrico*, octobre 1934) rapporte six cas d'encéphalite morbilleuse. Ces cas, tant du point de vue clinique que du point de vue biologique, appartiennent au groupe des encéphalites psychosiques de Marchand.

Le début en est brusque, frappant un individu en pleine santé ; rapidement s'établit un syndrome psychique avec délire chaotique, troubles sensoriels et désordres graves de la conduite ; l'état toxémique est extrême et s'accompagne d'une congestion avec hypersécrétion des muqueuses nasales et conjonctivales. Parfois existent des lésions rénales à type inflammatoire. Ce n'est que secondairement qu'apparaît l'érythème morbilleux. Le liquide céphalo-rachidien était normal dans tous les cas ; de même le calcium, le potassium, le phosphore du liquide céphalo-rachidien, le chlore et l'urée du sang étaient à un taux normal.

Le pronostic semble bon et tous les malades ont guéri. L'auteur pense qu'on peut invoquer dans la genèse de cette affection un facteur pathogénique d'allergie neurale analogue au facteur cutané qui explique l'exanthème.

JEAN LEREBOULLET.

La fièvre ondulante, maladie professionnelle.

O. LOUDET (*Revista de criminologia, psiquiatria y medicina legal*, Buenos-Aires, septembre-octobre 1934) montre que dans certains cas exceptionnels la fièvre ondulante doit être considérée comme maladie professionnelle, par exemple chez les vachers, les ouvriers des frigorifiques, qui la contractent dans l'exercice normal de leur profession.

Dans des cas rares, il s'agit plutôt d'« accident de travail » lorsque l'inoculation se fait à la faveur d'une plaie.

HENRI DESOILLE.

Images triangulaires médiastino-diaphragmatiques par rétraction du lobe pulmonaire inférieur.

R.-F. Vaccarezza, G. Pollitzer et R. Ferretti (*La Prensa medica Argentina*, an. XXII, n° 11, p. 538, 13 mars 1935) abordent à nouveau ce problème si discuté depuis les travaux de Chauffard et de Devic et Savy, des ombres triangulaires de la région médiastinale. Les auteurs pensent que cette ombre est due à une rétraction en masse du lobe inférieur. Les preuves apportées sont : le fait que cette ombre s'observe au cours de pneumothorax sélectifs du lobe inférieur, et au cours de rétractions spontanées de ce lobe ; le fait que les trajets bronchiques sont visibles dans cette image après lipiodol ; le fait que l'on voit sur les radiographies obliques l'ombre de la grande scissure. Une dernière confirmation enfin est apportée par des constatations nécropsiques.

M. Dérot.

Étude sur la monocytose. Effets de diverses substances sur le chiffre des monocytes du sang chez l'animal normal et splénectomisé.

F. Mas y Magro (*Rev. med. de Barcelona*, an. XI, t. XXII, n° 132, déc. 1934) injecte à l'animal de laboratoire (cobaye, chien, lapin) diverses substances : saponine, benzol, adrénaline, acide urique, acide sulfanilique, collargol, encre de Chine, émulsion de bacilles de Koch. Ces diverses substances, quelle que soit leur nature, produisent une inflammation locale avec exsudat cellulaire d'abord neutrophile et ensuite monocytaire, accompagné de monocytose sanguine. A cette règle font toutefois exception les substances cytotoxiques telles que la saponine ou le benzol. Ces derniers corps créent plutôt une monocytose qu'une monocytopénie.

Ceci oblige à admettre, en dehors du facteur local, un facteur général. Tantôt c'est un facteur d'inhibition : cas de la saponine, tantôt un facteur d'excitation : cas de l'adrénaline. Chez les animaux splénectonisés, la substance monocytogène agit de la même manière que chez les animaux normaux, avec toutefois augmentation du temps d'incubation.

M. Dérot.

Cavernes et cancer du poumon.

A l'occasion de quatre observations personnelles, L. Bernard et R. Even (*Annales de médecine*, mars 1935) reprennent la question des cavernes dans le cancer du poumon. Ces cavernes s'observent dans 25 p. 100 des cas. Il convient de distinguer les cavernes tumorales, fréquentes, développées au sein de la néoplasie, et les cavernes paratumorales, rares, formées dans le parenchyme de voisinage. Ces cavernes sont nécrosantes ou suppurées. Les cavernes nécrosantes sont silencieuses, retentissent peu sur l'état général, déterminent des hémoptysies et donnent un minimum de signes physiques, cliniques et radiologiques.

Les cavernes suppurées, apanage presque exclusif des cavernes tumorales, sont plutôt bruyantes, altèrent beaucoup l'état général, s'accompagnent, outre d'hémoptysies, d'une abondante expectoration purulente et se traduisent habituellement par des signes physiques, cliniques et radiologiques. Toutes les formes anatomo-pathologiques peuvent se compliquer de cavernes. La lésion initiale est la nécrose, conséquence de troubles circulatoires dans les vaisseaux bronchiques oblitérés dans la caverne tumorale, comprimés dans les cavernes paratumorales. L'infection est un phénomène secondaire.

Jean Lereboullet.

Les embolies pulmonaires expérimentales.

La réalisation d'embolies expérimentales superposables aux embolies observées en clinique a depuis longtemps retenu l'attention des chercheurs ; mais les résultats obtenus ont souvent été fort décevants. M. Villaret, L. Justin-Besançon et P. Bardin (*Annales de médecine*, avril 1935) se sont attachées à ce difficile problème et ont étudié à cet effet de multiples procédés. Ils ont constaté ce fait paradoxal que de volumineuses embolies, telles qu'on peut en réaliser par l'injection dans la veine jugulaire externe droite de perles d'émail (jusqu'à 100 dans une même expérience) ne permettent pas d'obtenir la mort rapide, et ceci malgré l'obturation de plusieurs rameaux importants de l'artère pulmonaire. Par contre, l'injection de suspensions de pierre ponce pulvérisée de finesse croissante montre que c'est seulement les suspensions fines qui produisent des accidents ; alors qu'avec des poudres passant au tamis 80 on n'obtient même pas toujours de la polypnée, dès qu'on arrive à celles qui passent par les tamis 100 et 120, on provoque une polypnée intense et bientôt des embolies foudroyantes ; avec des poudres de cette finesse, il suffit de doses minimes pour entraîner la mort en quelques minutes. Il semble donc que la mort subite ne puisse être que le résultat d'un réflexe déterminé par les particules embolisantes sur les terminaisons nerveuses des artères pulmonaires. Les auteurs ne voient plus seulement dans l'embolie mortelle l'effet d'une obstruction subtotale de la circulation dans une artère pulmonaire droite ou gauche, mais le résultat d'une irritation adéquate au niveau des terminaisons de ces vaisseaux ; ils montrent le rôle que des modifications neuro-végétatives générales peuvent jouer dans la production de la mort subite.

Jean Lereboullet.

Interrogatoire judiciaire et hypnotisme.

A. Moreno (*Revista de criminologia, psiquiatria y medicina legal*, Buenos-Aires, janvier-février 1935), dans cette intéressante étude, discute la possibilité juridique de l'emploi de l'hypnotisme au cours d'un interrogatoire judiciaire. La question a été très contrebattue et le Dr Moreno rappelle les diverses opinions des auteurs. Mais il ne faut pas s'attarder à des discussions byzantines : le législateur a prescrit de ne poser au cours des interrogatoires que des questions claires et précises et de rejeter les questions captieuses et la suggestion. Les moyens narcotiques et hypnotiques sont assimilés aux violences. La conséquence est claire et le juge qui emploierait l'hypnotisme serait passible de sanctions disciplinaires.

Henri Desoille.

Le Gérant : Georges J.-B. Baillière. 1713-34. — Régie Imprimerie Crété, Corbeil.

LES ÉTATS ANXIEUX ET LES TROUBLES DE LA CALCÉMIE

(Essai de traitement parathyroïdien)

PAR

J. LABOUCARIE et P. VALDIGUIÉ
(de Toulouse)

Sans prétendre qu'en psychiatrie, la psychologie doit se borner à n'être qu'une méthode d'analyse et qu'elle doit obligatoirement céder le pas qnand il s'agit d'explication pathogénique, il faut reconnaître toute l'importance de l'étnde des troubles biologiques au cours des syndromes mentanx.

Divers travaux récents ont montré l'intérêt de pareilles investigations appliqnées aux états anxieux. Nous avons essayé d'apporter nne contribution à ces recherches, eu étudiant sur une série de malades anxieux :

1° Les rapports qui unissent le syndrome anxieux aux variations de la calcémie et de la réserve alcaline ;

2° L'efficacité du traitement parathyroïdien.

Sans doute est-il important de souligner que nous n'apprécions, par la calcémie, qu'un des éléments du métabolisme calcique : « La mesure de la calcémie ne permet pas de juger de l'état de calcification on de décalcification organique. Le sang n'est pas un reflet constant du trouble dont les tissus sont le siège » (M.-O. Weill). Tontefois, il paraît bien établi que, pour certaines maladies, il existe des modifications importantes de la calcémie, et son étude conserve une grosse valeur.

Dans les cas d'hypocalcémie, la thérapeutique recalcifiante directe est souvent illusoire. Chez nos malades, il ne s'agissait pas d'un trouble par carence calcique (la ration alimentaire fournissant un apport eu calcium largement suffisant), mais d'un trouble du métabolisme calcique. Il nous a paru logique de chercher à obtenir une modification du milieu intérieur par l'injection d'extrait parathyroïdien.

L'hormone parathyroïdienne détermine une fixation du calcium dans certains tissus et l'élévation de la calcémie en mobilisant les réserves calciques osseuses. Cette thérapeutique — prudemment conduite — méritait d'être essayée.

Nous avons employé comme extrait parathyroïdien la paratyrone Byla, titrée à dix unités par ceutimètre cube.

Nous avons fait nos dosages de la calcémie suivant la technique de Velluz et Deschazeaux. Elle nous a donné chez les sujets sains des taux de calcémie variant de $0^{gr},095$ à $0^{gr},110$ par litre.

OBSERVATIONS

Ier Groupe : États anxieux caractérisés.

OBSERVATION I. — Mme B..., trente-cinq ans. Après une grossesse normale, éclosion d'un état anxieux, interprétations délirantes, idées hypocondriaqnes et mélancoliques greffées sur un fond constitutionnel paranoïaque. Examen physique négatif, sauf nne certaine bouffissure de la face. Réflexes neuro-végétatifs normaux. T.A. 11-7.

Premier examen (15 novembre 1933) :

Calcémie.............. $0^{gr},087$ p. 1 000.
Réserve alcaline........ 42 p. 100.

La malade est mise au traitement parathyroïdien (36 injections de 10 unités de paratyrone) et au gardénal ($0^{gr},10$).

Second examen (6 janvier 1934) :

Calcémie.............. $0^{gr},099$ p. 1 000.
Réserve alcaline........ 42 p. 100.

Les idées délirantes et l'état obsessionnel n'ont pas changé, mais l'état anxieux est moins accusé.

OBS. II. — Mme M..., trente-sept ans, grande obsédée, avee tares psychopathiques dans ses antécédents. C'est une hyperémotive coustitutiounelle.

A certaines périodes (règles, préoccupations obsédantes), la malade réalise très exactement le tableau de la psychose anxieuse : céphalées, tendance à la somnolence, qui ne semble pas due particulièrement aux sédatifs ; bouffissure de la face avec dilatation des veines superficielles, œdème uct des membres inférieurs. T.A. basse (11-6), réflexes neuro-végétatifs normaux.

Premier examen (2 décembre 1933). — Au cours d'une période anxieuse, la malade prenant seulement, mais depuis plusieurs semaines, $0^{gr},10$ de gardénal ou de belladénal.

Calcémie.............. $0^{gr},087$ p. 1 000.
Réserve alcaline........ 63 p. 100.

Second examen (22 décembre 1933). — Après 12 injections de paratyrone et l'absorption quotidienne de $0^{gr},10$ de gardénal :

Calcémie.............. $0^{gr},091$ p. 1 000.
Réserve alcaline........ 64 p. 100.

Amélioration clinique appréciable. On continue 24 injections de paratyrone et $0^{gr},10$ de belladénal.

Troisième examen (20 janvier 1934) :

Calcémie.............. $0^{gr},112$ p. 1 000.
Réserve alcaline........ 63 p. 100.

A ce moment, l'amélioration clinique est importante ; la malade dit triompher facilement de ses obsessions, déclare pouvoir agir, se dit comme libérée. On cesse le traitement parathyroïdien. Surviennent plusieurs émotions qui déterminent une exaltation, des obsessions et une crise anxieuse intense. Avant de reprendre le traitement parathyroïdien, on note :

Quatrième examen (22 février 1934) :

Calcémie.............. $0^{gr},081$ p. 1 000.
Réserve alcaline........ 64 p. 100.

La paratyrone est continuée vingt jours par mois, pendant deux mois, ainsi que le gardénal. Il s'établit une amélioration réelle de l'état anxieux : amélioration contrariée en partie, il est vrai, par divers chocs émotifs subis durant cette période.

Cinquième examen (13 mars 1934) :

Calcémie.............. 0gr,087 p. 1 000.

Après une interruption de la cure de repos en maison de santé pendant deux mois, l'état s'aggrave nettement. La malade revient en maison de santé et le traitement parathyroïdien est remis en œuvre. On observe une nouvelle amélioration.

Sixième examen (13 novembre 1934) :

Calcémie.............. 0gr,091 p. 1 000.

Nous notons dans cette observation :

1° Un parallélisme entre la variation de la calcémie et l'état clinique ; l'hypocalcémie existe aux périodes où l'état clinique est le plus défectueux ; inversement, une amélioration clinique est notée lorsque la calcémie se relève.

2° L'élévation de la calcémie et l'amélioration de l'état clinique coïncident exactement avec les périodes de traitement parathyroïdien. L'arrêt de celui-ci, suivi il est vrai de la cessation de la cure de repos et de plusieurs chocs moraux, aboutit à la chute de la calcémie.

La reprise du traitement amène une amélioration clinique et humorale.

Obs. III. — Mme Fo..., quarante-six ans. Depuis deux ou trois mois, idées délirantes d'interprétation, idées de persécutions, idées mélancoliques, tendance au négativisme, probablement hallucinations auditives (malade très réticente), état anxieux accusé, céphalées, œdème des membres inférieurs ; bouffissure de la face. T.A. normale. Urée sanguine : 0gr,40 p. 1 000.

Calcémie.............. 0gr,087 p. 1 000.

Plusieurs séries d'injections parathyroïdiennes n'ont abouti à aucune amélioration importante. Il semble qu'il s'agisse ici de l'évolution d'une psychose systématisée et que les troubles anxieux soient au second plan. Il n'a pas été possible de pratiquer un second examen de contrôle.

Obs. IV. — M. Be..., soixante-deux ans, obsédé anxieux, grandes crises anxieuses (polypnée, sueurs, vertiges), suivies de longues périodes d'inhibition psychique. On constate en ces périodes un œdème de la face, avec cyanose du visage. Plus tard sont apparus des œdèmes des membres inférieurs. T.A. basse (11-7). Urée sanguine : 0gr,35.

Premier examen :

Calcémie.............. 0gr,086 p. 1 000.

Le traitement parathyroïdien associé au gardénal coïncide avec une amélioration clinique et une augmentation de la calcémie.

Second examen :

Calcémie.............. 0gr,105 p. 1 000.

Le malade retombe peu après dans un grand état anxieux (exaltation de ses obsessions à la suite d'un choc émotif violent). La paratyrone (2 injections quotidiennes), continuée pendant un mois et associée au gardénal et au belladénal, n'a aucune influence sur l'état du malade qui est noyé au milieu de ses obsessions.

Obs. V. — M. Lo..., soixante ans. Cyclothymique léger ; il présente au printemps un état dépressif et en automne, au contraire, une phase d'activité intellectuelle, d'euphorie ; mais cette phase reste dans le cadre d'un comportement normal du sujet. En mai 1933, état anxieux avec crises d'angoisse violentes sur un fond d'idées d'auto-accusation et d'indignité : malade pâle, amaigri léger état saburral et certaine stase intestinale. T.A. 10-5. R.O.C. positif ; R. solaire normal.

Premier examen :

Calcémie.............. 0gr,087 p. 1 000.
Réserve alcaline........ 60 p. 100.

Traitement parathyroïdien (une injection quotidienne) associé au gardénal (0gr,10). Au bout de quinze jours, amélioration clinique considérable. On note alors :

Deuxième examen :

Calcémie.............. 0gr,120 p. 1 000.
Réserve alcaline........ 55 p. 100.

Le malade revu un mois après est complètement guéri. Six mois plus tard (novembre 1934), en période d'excitation (il s'agit bien d'un état très léger, mais très caractéristique d'hypomanie), un examen humoral est pratiqué, tout traitement étant suspendu depuis cinq mois.

Troisième examen :

Calcémie.............. 0gr,088 p. 1 000.
Réserve alcaline........ 64 p. 100.

Obs. VI. — Mme B..., cinquante ans. Hyperémotive ; depuis quatre ou cinq ans, état obsessionnel de contenu assez pauvre, avec réactions anxieuses de plus en plus vives. La malade ne dort presque plus et mange de moins en moins. Troubles colitiques (diarrhées de fermentation) pouvant être liés à un mauvais régime alimentaire (ration alimentaire insuffisante).

Premier examen :

Calcémie.............. 0gr,089 p. 1 000.
Réserve alcaline........ 65 p. 100.

La malade reçoit 18 injections quotidiennes de paratyrone en même temps que 0gr,10 de gardénal. On observe une importante amélioration clinique. Les obsessions disparaissent ainsi que les réactions anxieuses. Le sommeil est revenu. Les troubles colitiques ont disparu.

Deuxième examen :

Calcémie.............. 0gr,107 p. 1 000.
Réserve alcaline........ 62 p. 100.

IIe *Groupe* : **États anxieux peu caractérisés.**

Obs. VII. — Mme P..., cinquante ans. Hallucination auditives à la suite d'une confusion mentale survenue il y a un an. C'est une émotive et une scrupuleuse constitutionnelle. État de demi-anxiété permanente qui s'accuse surtout au moment des règles. La malade prend depuis longtemps du gardénal (0gr,10 à 0gr,15 par jour) qui a une action sédative importante sur ses troubles.

Premier examen :

Calcémie.............. 0gr,095 p. 1 000.
Réserve alcaline........ 51 p. 100.

Une série d'injections de paratyrone amène une amélioration très nette ; les hallucinations sont atténuées et l'état anxieux est nettement amélioré.

Second examen :

Calcémie.............. 0gr,110 p. 1 000.

Amélioration de plusieurs semaines, puis, sous l'influence, il est vrai, de gros chocs émotifs (deuils), recrudescence des troubles, particulièrement des hallucinations auditives, que la continuation du traitement parathyroïdien ne peut enrayer. La malade quitte la clinique et n'a pu être suivie.

Obs. VIII. — Mlle Pe..., vingt et un ans. Syndrome de grave psychasthénie qui, un moment, oriente vers le

diagnostic de démence précoce. Malade prostrée ; aucun signe de déficit mental profond ; état anxieux net, mais léger.

Calcémie .... $0^{gr},090$ p. 1 000.
Réserve alcaline .... 61 p. 100.

Le traitement parathyroïdien fait en deux séries de 18 injections a coïncidé chaque fois avec une amélioration très nette de l'état de la malade qui se rétablit progressivement.

Comment interpréter nos résultats?

I. **Hypocalcémie des états anxieux.** — Dans tous les cas que nous venons d'étudier, les états anxieux s'accompagnent d'un déséquilibre humoral. D'une façon constante, nous avons observé des *troubles d'hypocalcémie* et, moins régulièrement, de la réserve alcaline.

Au point de vue clinique, il est intéressant de souligner la fréquence, lors des périodes anxieuses, d'une série de symptômes qui témoignent bien d'un trouble humoral : céphalées, lassitude intellectuelle et physique, myalgies, bouffissure de la face, œdème des membres inférieurs. Certains de ces troubles paraissent liés à l'alcalose, et d'autre part, nous avons vu, dans les anxiétés constitutionnelles en particulier, des signes de spasmophilie en rapport avec l'hypocalcémie.

Il y a un parallélisme presque constant entre le degré de l'hypocalcémie et l'intensité clinique du syndrome anxieux : taux de calcémie au-dessous de 0,090 dans tous les cas anxieux caractérisés. L'observation II est à cet égard très significative. Par contre, nous n'avons pas remarqué des réponses aussi concordantes en ce qui concerne la réserve alcaline : plusieurs de nos malades avaient des taux normaux ou même faibles. Peut-être l'usage prolongé des barbituriques explique-t-il en partie cette absence d'élévation de la réserve alcaline chez nos malades. Bigwood admet que le gardénal affecte le mécanisme de la balance acide-base, en faveur de l'hyperacidité. Cependant, d'après cet auteur, le gardénal ne modifie pas la réserve alcaline ; il entraîne seulement une chute du *p*H. Il y aurait donc là une dissociation inexpliquée entre l'hypocalcémie et la réserve alcaline. Il reste acquis que les états anxieux s'accompagnent d'un déséquilibre humoral caractérisé par l'hypocalcémie.

II. **Comment comprendre les rapports de l'hypocalcémie et des états anxieux?** — Ces deux symptômes sont-ils un double effet d'une même cause ou dépendent-ils l'un de l'autre ?

1° On peut admettre des états d'hypocalcémie primitifs générateurs de syndromes anxieux : l'intervention chirurgicale sur les parathyroïdes peut réaliser un état aigu d'anxiété accompagné de chute de la calcémie. On conçoit, d'après ce que nous savons du rôle modérateur du calcium, que le trouble humoral puisse déterminer un état de déséquilibre affectif, probablement par l'intermédiaire de troubles neuro-végétatifs. C'est ainsi que l'on peut comprendre, au moins en partie, les anxiétés dites constitutionnelles, certaines bouffées anxieuses et, d'une façon générale, tous les cas où le syndrome anxieux est isolé.

2° Dans d'autres cas, l'anxiété peut être une réaction psychogénétique survenant au cours de certaines psychoses. R. Dupouy et H. Pichaud ont insisté sur les caractères de l'anxiété dans la démence précoce ; elle traduirait, selon eux, « la souffrance morale liée aux divers sentiments d'anormalité, d'étrangeté, d'insuffisance générale ». C'est aussi comme une réaction secondaire de souffrance morale qu'apparaît l'anxiété au cours de certains états obsessionnels ou hallucinatoires. Les troubles organo-végétatifs et humoraux, dans ce cas, peuvent être secondaires aux troubles psychiques, *ceux-ci pouvant s'exalter ou se fixer du fait même de ce déséquilibre humoral.* En effet, il est permis de penser que certains chocs émotifs par leur répétition, certains troubles psychiques par le degré de souffrance morale qu'ils comportent, peuvent déterminer, comme le surmenage intellectuel, des troubles neuro-végétatifs et humoraux.

Ainsi, cette rupture de l'équilibre affectif qu'est l'anxiété peut avoir plusieurs origines : dans certains cas, c'est l'intensité de l'excitation affective qui la conditionne (chocs émotifs chez l'individu normal, douleur morale dans certains états mentaux) ; dans d'autres cas, elle dépend surtout d'un état de fragilité du tonus affectif, permanent dans les états constitutionnels ou passager dans certaines psychoses ; cet état serait lié à un déséquilibre humoral que traduit l'hypocalcémie.

On conçoit entre ces deux groupes toute une série d'intermédiaires, et on comprend que l'anxiété se rencontre tantôt isolée, tantôt intriquée à d'autres symptômes psychiques.

Cette intrication des états anxieux à d'autres symptômes mentaux est très importante à reconnaître. Certains troubles psychiques qui dépendent de la psychologie profonde du malade peuvent, à partir d'un certain moment, évoluer pour leur propre compte et se libérer de plus en plus des causes organiques qui ont joué un rôle à leur origine (J. Vinchon). Ceci nous expliquera certains échecs thérapeutiques.

III. **Comment agir sur l'état humoral ?** —

Les sédatifs habituels du système nerveux agissent incontestablement sur l'état humoral. Certains, comme les opiacés, se fixent sur les lipoïdes et les protéides du protoplasma nerveux et modifient ainsi les réactions aux diverses excitations. C'est par le silence du système nerveux que l'on peut déterminer une amélioration de l'état humoral ; en somme, c'est de la même façon qu'agirait le simple repos. Les barbituriques semblent agir plus directement sur le milieu intérieur. Le gardénal possède une action acidifiante (Bigwood), le belladénal paraît agir de même, mais il a aussi, grâce à la belladone, une action sur le vago-sympathique (P. Silhol).

Les *extraits parathyroïdiens* nous ont donné des résultats qui demandent à être interprétés.

Chez tous les malades que nous avons observés, l'injection d'extrait parathyroïdien a déterminé une augmentation nette de la calcémie.

Observation I : de 0,087 à 0,099.

Observation II : de 0,087 à 0,091 et à 0,112 et de 0,081 à 0,087 et à 0,091.

Observation IV : de 0,086 à 0,105.

Observation V : de 0,087 à 0,120.

Observation VI : de 0,087 à 0,107.

Observation VII : de 0,095 à 0,110.

La réserve alcaline a suivi des variations inverses à peu près parallèles.

Reste à savoir la durée de ces effets. L'augmentation de la calcémie ne paraît pas survivre longtemps à la suppression du traitement parathyroïdien. Remarquons que nous n'avons observé aucun accident chez ces malades traités par les extraits parathyroïdiens. A condition de procéder prudemment, sous le contrôle des examens humoraux, en maintenant chez ces malades une ration alimentaire suffisante et en complétant au besoin la cure parathyroïdienne par l'administration de produits calciques, nous pensons que ce traitement peut être employé sans inconvénient. Mais reconnaissons avec J. Decourt que c'est une arme qui peut être dangereuse dans certains cas, surtout s'il existe des symptômes de décalcification osseuse et particulièrement chez les adolescents.

IV. **Quels sont les résultats cliniques ?** — D'une manière générale, l'augmentation de la calcémie obtenue par les extraits parathyroïdiens a été suivie d'une transformation de l'état clinique.

1° Dans certaines observations (II, V, VI, VII, VIII), il y a eu disparition ou atténuation importante de l'état anxieux. Nous rapprochons de ces cas favorables les observations de deux autres malades (psychasthéniques avec grandes crises anxieuses) qui ne figurent pas dans notre travail parce que le dosage de leur calcémie n'a pu être pratiqué. Chez ces *cinq malades*, les moments où sont survenues les modifications de l'état anxieux ont coïncidé d'une manière très impressionnante avec les séries du traitement parathyroïdien.

2° Dans d'autres cas (observations I, IV), une amélioration appréciable a été notée, portant en particulier sur l'impression d'inhibition psychique, de constriction physique, sur la somnolence, les céphalées.

Si l'on ne peut parler dans la plupart de ces cas de guérison, il faut se rappeler que, chez presque tous ces malades, l'anxiété n'était pas isolée, mais intriquée à d'autres troubles psychiques (obsessions, hallucinations auditives, interprétations délirantes).

3° Dans d'autres cas, enfin (observations III, VII), il faut reconnaître l'échec thérapeutique. Dans ces cas-là surtout, l'échec du traitement nous paraît attribuable à l'association de l'anxiété avec les autres troubles psychiques.

En somme, tout se passe comme si les extraits parathyroïdiens en agissant sur le trouble de la régulation calcique influençaient le tonus psycho-affectif et déterminaient une sédation des états anxieux dans la mesure où ceux-ci ne sont pas entretenus par d'autres troubles mentaux.

Conclusions.

1° Dans tous les cas que nous venons d'étudier, les états anxieux s'accompagnent d'hypocalcémie souvent associée à une augmentation de la réserve alcaline. Le taux de l'hypocalcémie est à peu près parallèle à l'intensité clinique du syndrome.

2° Les injections d'extraits parathyroïdiens déterminent une augmentation de la calcémie.

3° On obtient le plus souvent une amélioration clinique correspondant à l'élévation de la calcémie. Mais il semble que le facteur humoral ne conditionne pas à lui seul tous les états anxieux, en particulier dans les cas où l'anxiété est intriquée à d'autres troubles mentaux.

Il reste que le traitement parathyroïdien doit être proposé comme traitement rationnel des troubles humoraux liés aux syndromes anxieux. Il doit être recommandé avec les réserves que nous avons faites, comme un précieux adjuvant des barbituriques, du belladénal et de la cure de repos.

DE L'ACTION GALACTOGÈNE DES EXTRAITS PLACENTAIRES

PAR

le Dr Marie CLAVEL

Notions récentes sur le mécanisme hormonal de la lactation. — Le mécanisme hormonal de la sécrétion lactée est encore assez mal connu.

Plusieurs hormones interviennent dans cette sécrétion et les théories actuelles seront peut-être modifiées à la lumière des faits nouveaux permettant de remplacer les hypothèses par des certitudes.

Deux glandes exercent sur la glande mammaire une action décisive : l'ovaire par sa folliculine ; l'hypophyse par le prolan A et B et l'hormone galactogène.

Trois points sont acquis :

1° La folliculine détermine la prolifération mammaire, mais inhibe la lactation ;

2° L'hypophyse détermine la prolifération mammaire et la lactation ;

3° Le placenta sécrète simultanément la folliculine et l'hormone galactogène hypophysaire.

Hisaw démontre que si l'on soumet un animal à des injections prolongées de fortes doses de folliculine, on détermine une hyperplasie mammaire avec sécrétion colostrale. Si l'on arrête les injections de folliculine, une montée laiteuse survient après deux jours et persiste plusieurs jours. Ce phénomène a été également constaté par Laqueur et de Jong.

« La seule action directe de la folliculine sur la glande mammaire, constate Rivoire, est une action inhibitoire de la lactation. Cette folliculine en excès dans le sang provoque la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone galactogène, qui va déterminer une prolifération mammaire. Mais l'action inhibitrice de la folliculine va empêcher la sécrétion lactée ; celle-ci ne pourra survenir que lorsque l'équilibre folliculine-hormone hypophysaire sera détruit par la diminution de la folliculine. »

Cette hypothèse est séduisante et semble expliquer la plupart des phénomènes observés au cours de la période de la lactation comme à diverses périodes critiques de la vie de la femme.

Envisageons seulement la période comprise entre la fécondation de la femme et le sevrage de l'enfant.

Lorsque la femme est fécondée, le taux de la folliculine s'accroissant, la poussée hyperplasique mammaire s'accentue. On sait qu'à partir de ce moment le placenta semble suppléer l'ovaire dans la production de cette hormone. L'expulsion du placenta rompant l'équilibre folliculine-hormone hypophysaire, la scrétion lactée, inhibée jusqu'alors, se déclenche. Telle est l'hypothèse ingénieuse et vraisemblablement logique de Rivoire. Bien que s'appliquant à des faits dont le mécanisme est très obscur, elle est le plus généralement admise. C'est avec son appui que nous allons tenter l'étude de l'action galactogène du placenta.

La placentophagie, origine de la placentothérapie. Premiers essais. — L'examen objectif de divers faits constatés dans la nature ont amené à l'idée de l'action galactogène du placenta.

En effet, les femelles, chez les mammifères, ingèrent leur arrière-faix aussitôt après la délivrance. Il en est de même chez quelques peuplades primitives.

Engelmann cite cette coutume chez les Lakutes, chez quelques peuplades du Brésil. Ceci est confirmé en 1556 par Jean de Lévy, Germillicarer, en 1719; Reynaud et Cabanis indiquent que la placentophagie existe au Soudan et au Maroc. Cette habitude instinctive ne nuit donc pas à la production du lait ; peut-être même la facilite-t-elle.

Puisque le placenta contient beaucoup de folliculine (Collip), il est permis de supposer qu'il renferme, sans doute en proportion supérieure à celle de la folliculine, l'hormone lactogène de telle façon que la lactation n'est pas inhibée par l'ingestion du placenta mais, au contraire, facilitée et excitée.

C'est cette hypothèse qui, sans doute, incita Bouchacourt à pratiquer, dès 1902, dans ses services de maternité, la placentothérapie.

En 1905, Halban conclut de ses expériences que le placenta, ou au moins sa membrane choriale, est l'agent décisif de la prolifération de la glande mammaire et de la lactation.

Da Re, en 1929, transplanta, sur 27 cobayes, des fragments de placenta maternel. Il obtint, ainsi qu'avec les extraits hypophysaires, une remarquable sécrétion lactée, atteignant son maximum au quinzième jour, pour disparaître au vingt-cinquième jour.

Zondeck et Aschheim, Philipp, Brindeau, Brouha et Simonnet, Cordier, etc., pratiquant sur des cobayes, lapins et souris, châtrés ou non, pubères ou impubères, des implantations de fragments ou des injections d'extrait placentaire, obtiennent l'œstrus chez les sujets castrés, des hémorragies intrafolliculaires et le développement de corps jaunes chez les non castrés.

Les hormones placentaires. — Collip, de 1927 à 1931, démontra que le placenta renferme trois hormones : la folliculine, l'hormone lactogène, analogue par certaines propriétés à l'hormone préhypophysaire. Cette hormone, l'*emménine*, représente les 85 p. 100 solubles dans l'alcool de l'extrait placentaire, après qu'on en a retiré la folliculine. La troisième hormone, non soluble dans l'alcool, est, par ses effets, analogue à l'hormone préhypophysaire.

Klein et Aaron, expérimentant sur les cobayes, concluent : « Il existe, dans le placenta, une substance qui, tout en agissant sur l'ovaire comme l'hypophyse, est différente de l'hormone élaborée chez cette dernière glande. » C'est vraisemblablement à cette substance que Da Re est redevable du succès de ses essais.

Le fait que la proportion de folliculine et d'hormone lactogène varie selon l'âge des placentas, explique (toujours d'après l'hypothèse de Rivoire) le rôle variable du placenta selon les temps considérés :

1° Rôle inhibiteur, si le placenta est surtout riche en folliculine au début de la grossesse ;

2° Rôle indifférent, si les proportions de folliculine et d'hormone lactogène sont équivalentes ;

3° Rôle galactogène, si la proportion d'hormone lactogène dépasse la proportion de folliculine, au moment de l'accouchement.

L'insuffisance de la lactation. — La lactation se produit normalement lorsque la mère, ayant expulsé son placenta, « l'équilibre folliculine-hormone hypophysaire » (Rivoire), réalisé par une diminution considérable de la proportion de folliculine au moment de la délivrance, déclenche la lactation.

L'ovaire ne sécrète plus que très peu de folliculine, tandis que l'hypophyse sécrète l'hormone lactogène, qui permet, par le déséquilibre hormonal en faveur de cette dernière, d'entretenir la lactation.

Cependant, au cours de l'allaitement normal, la sécrétion de l'hormone lactogène par l'hypophyse cesse assez rapidement. Cette hormone demeure-t-elle emmagasinée dans l'organisme maternel ? Des recherches sont tentées pour élucider ce point précis.

Les auteurs font intervenir alors le rôle mécanique de la *succion* excitatrice de la lactation par l'intermédiaire du système sympathique.

L'insuffisance de la lactation peut être conditionnée par plusieurs facteurs :

a. Insuffisance de développement de la glande mammaire. Nous avons rencontré ce cas chez quelques primipares très jeunes, à seins incomplètement développés ;

b. Toutes les causes de débilité organique congénitales, infectieuses ou nerveuses (chocs, émotions), entraînent la déficience quantitative et qualitative de la sécrétion ;

c. Une insuffisance sécrétoire hormonale, une agalactie comparable à certaines aménorrhées, conséquence d'un dysfonctionnement des différentes glandes intervenant dans le phénomène de la « montée du lait ».

Chez une nourrice allaitant normalement, sous une influence indéterminable, un renversement de l'équilibre hormonal lactogène peut se produire. La folliculine augmentant, inhibe-t-elle l'hormone hypophysaire, inhibant en retour la lactation ?

Cette hypothèse expliquerait les agalacties constatées au moment du retour prématuré des règles chez certaines nourrices.

Étude clinique des extraits placentaires. — Il nous a paru intéressant d'étudier cliniquement l'action d'un extrait total hydro-alcoolique de placenta désalbuminé et délipoïdé (10 centigrammes d'extrait correspondant à 100 grammes d'organe frais) dans tous les cas de lactation insuffisante.

La dose de 10 centimètres cubes par jour administrée par la bouche nous a paru, après quelques tâtonnements, être la dose optima à employer.

Nous avons, chez plusieurs groupes de nourrices présentant une lactation nettement insuffisante, procédé à des cures de huit jours suivies de quatre jours de repos.

Dans la plupart des cas, l'accentuation de la montée laiteuse s'est révélée très nette dès vingt-quatre à quarante-huit heures de traitement. La lactation s'est trouvée régularisée et, grâce à ces résultats, les mères qui avaient dû compléter les tétées par le biberon, ont pu remettre l'enfant au sein, exclusivement.

Un grand nombre des mères soumises au traitement déclarent que leur lait qui était, avant la cure, léger et clair, parfois d'aspect colostral, était devenu plus épais, plus jaunâtre et d'aspect crémeux sous l'influence de l'extrait placentaire; nous avons alors pensé que l'extrait placentaire, qui augmentait nettement en quantité la sécrétion lactée, était susceptible d'améliorer sa qualité.

En accord avec nous, le Dr Daunay étudie actuellement les variations de la composition du lait sous l'influence de ce traitement.

Les travaux ne sont pas terminés, mais les résultats que le Dr Daunay nous a déjà communiqués confirment l'exactitude de la constatation des nourrices.

L'analyse du lait des femmes traitées par l'extrait placentaire montre, à la suite de la cure, une bien plus grande richesse en lactose, en beurre en résidus secs.

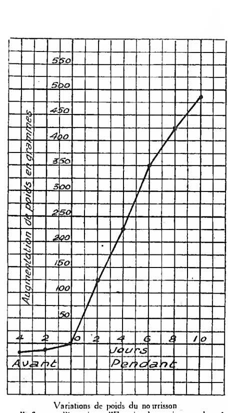
Beaucoup de malades ont signalé, à la suite de la cure, une impression de bien-être et d'euphorie. Nous rapportons ces impressions parce qu'elles ne constituent pas des faits isolés. Cette sensation de bien-être traduit peut-être le retour vers un équilibre physiologique normal : les organothérapeutes rapportent cette impression comme signalée par tous les malades traités, avec succès, par les extraits organiques ou glandulaires (extraits de foie, de rein, de rate, etc.).

L'extrait placentaire et la croissance du nourrisson. — La plupart de nos recherches ont été exécutées en collaboration avec le Dr Clément, à la thèse duquel nous renvoyons pour la bibliographique complète de cette question (Contribution à l'étude du placenta galactogène. *Thèse Paris*, 1933).

Pour vérifier la réalité de l'augmentation sécrétoire du lait sous l'influence de la thérapie placentaire, nous avions pris comme test la courbe de poids du nourrisson et suivi ses variations sous l'influence de la médication maternelle.

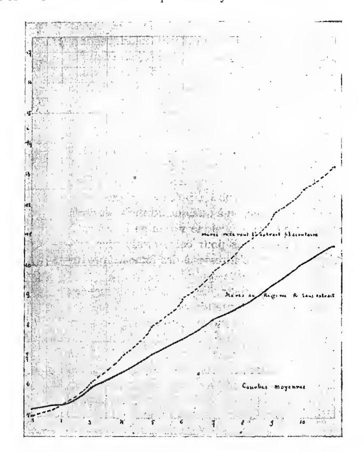
Dans 91 cas traités nous avons enregistré 82 succès dont 8 moyens et 74 très nets.

Dans ces 74 cas, la courbe de poids des enfants, stationnaire ou en diminution avant le traitement, a manifesté une ascension régulière dès le troisième ou le quatrième jour de traitement.



Variations de poids du nourrisson sous l'influence d'ingestions d'Extrait placentaire par la mère. Courbe *moyenne* des résultats expérimentaux.

Fig. 1.



Influence de l'extrait placentaire administré à la mère sur la croissance des petits (fig. 2).

Courbe continue : Croissance des petits, la mère étant soumise au régime R.

Courbe pointillée : Croissance des petits, la mère étant soumise au au régime R, plus l'extrait placentaire.

Ces courbes ont été établies avec des moyennes.

Nous renvoyons à la thèse de Clément pour l'observation et la courbe de chaque cas considéré.

L'augmentation moyenne du poids est de 450 grammes en huit jours (Voy. fig. 1).

Comment agit l'extrait placentaire ? — Nous laissons ici la parole au physiologiste A. Arthus, qui, en même temps que nous observions ces résultats, obtenait chez des rats femelles et leurs petits des phénomènes parfaitement en

accord avec nos conclusions (A. Arthus, *C. R. Soc. biol.*, 1934).

Des rates étant soumises, sitôt après la mise bas, à un régime R défavorable à la lactation et au développement des petits (tout en permettant une survie indéfinie), on soumit un lot de ces mères débilitées à la placentothérapie.

Chaque jour, on pratiqua le pesage en bloc de chaque portée en expérience et des portées témoins.

Nous reproduisons ici la courbe moyenue des résultats obtenus (Voy. fig. 2.)

« Il est impossible, pour le moment, dit A. Arthus, d'établir des conclusions théoriques certaines sur cette première série d'expériences ; l'extrait placentaire a-t-il agi comme complément alimentaire, suppléant à telle insuffisance du régime R ? Des expériences sont en cours qui répondront, je l'espère, à cette question.

« L'extrait en question modifie-t-il la lactation en qualité et quantité, ou au contraire l'élément actif de cet extrait passe-t-il simplement dans le lait pour en permettre une meilleure utilisation ? Ou bien sommes-nous en présence d'une action due à la folliculine, ou à quelque hormone de croissance, ou encore à quelque vitamine ? Les rates ne conviennent plus pour cette étude plus analytique, et il faut s'adresser à des femelles produisant une plus grande quantité de lait.

« J'ai essayé, pour l'instant, de ne suggérer aucune explication, me réservant, quand mes expériences ultérieures me le permettront, de serrer de plus près le problème. » (A. Arthus.)

Les données fournies par les essais cliniques semblent répondre à quelques-unes des questions posées par les conclusions de A. Arthus. Il y a :

1° Action incontestable de l'extrait placentaire sur la quantité de la sécrétion lactée ;

2° Action sur la qualité du lait (Daunay) ;

3° Action très nette sur la croissance de l'enfant, ainsi que l'affirment les courbes de poids des nourrissons.

L'extrait placentaire, absorbé par la mère, peut être éliminé partiellement avec le lait et agirait ainsi directement sur l'enfant par la substance X, hormone ou vitamine, à laquelle A. Arthus fait allusion.

Les essais cliniques de certains praticiens, entre autres R. Jeudon, ont démontré que l'extrait placentaire administré directement à un nourrisson se développant mal, déclenche une ascension de la courbe du poids, jusqu'alors décroissante ou stationnaire, arrête les vomissements, etc.

Le complexe placento-mammaire. — Des résultats analogues à ceux fournis par l'étude clinique de l'extrait placentaire nous ont été donnés par l'essai clinique d'une médication complexe renfermant pour 100 parties 90 parties de placenta et 10 de glandes mammaires. On connaît, en effet, l'action galactogène de l'extrait mammaire qu'il était intéressant d'associer à la médication placentaire afin d'obtenir des résultats encore plus larges et plus certains.

On comprend l'intérêt qu'il y a, tant du point de vue clinique que social, à jeter sur le problème des hormones de la lactation et du placenta galactogène toute la lumière désirable.

LA BLENNORRAGIE

(Méthodes récentes de diagnostic et de traitement).

PAR

le Dr Pierre BARBELLION
Assistant à la clinique urologique de Necker.

Spermoculture. — Vaccinothérapie. Chimiothérapie.

Nous passerons successivement en revue ces trois méthodes que nous avons longuement étudiées, pour en retenir seulement les côtés intéressants et les applications pratiques.

I. — Spermoculture.

La spermoculture ou culture du liquide séminal est due aux idées de Guépin, qui considère le gonocoque comme un germe souvent plus génital qu'urinaire.

Étudiée par Georges Barbellion, Lebreton, Janet et Debains, Noguès et Durupt et par tant d'autres, elle aboutit rapidement, après l'enthousiasme du début qui la faisait considérer comme un test presque absolu de guérison, à des résultats singulièrement contradictoires :

Janet et Debains	0 p. 100
Giscard	3 p. 100
Noguès et Durupt	70 p. 100
Lebreton	80 p. 100

Ces chiffres représentent, chez des sujets apparemment débarrassés de leurs gonocoques, le nombre de porteurs de gonocoques révélés par la spermoculture.

Comment interpréter ce désaccord ?

1° Ou bien les auteurs à pourcentage élevé ont un milieu de culture merveilleux ;

2° Ou bien on étiquette « gonocoques » des microbes qui n'en sont pas ;

3° Ou bien ce sont réellement des gonocoques mais atténués, non virulents, non contagieux, *car la clinique est formelle : il n'y a pas 80 p. 100 de contaminations par des sujets en apparence guéris.*

Ces discordances frappantes nous ont amené à reprendre le problème par la base, en nous souvenant sans cesse de *la nécessité de faire étroitement collaborer la clinique et le laboratoire.*

Des centaines de spermocultures pratiquées sur des milieux éprouvés et pour des malades longuement suivis et examinés à fond nous ont permis de trouver environ 5 p. 100 de spermocultures positives. Dans plusieurs cas une rechute survenue quelque temps après la spermoculture prouvait surabondamment son exactitude.

Nous sommes arrivé aux conclusions suivantes :

1° Le gonocoque latent, saprophyte, atténué, est très rare. Sa non-contagiosité est exceptionnelle.

2° Nous n'avons jamais rencontré qu'une seule espèce de gonocoque, gonocoque type, essentiellement fragile et difficile à cultiver, exigeant des milieux spéciaux, un ensemencement immédiat, une étuve bien réglée.

3° *On trouve avec une extrême fréquence dans les spermocultures des diplocoques Gram-négatifs qui ne sont pas des gonocoques.*

Ces « pseudo-gonocoques » (staphylocoques, colibacilles, catharralis, etc.) présentent un caractère commun : ils poussent sur des milieux ordinaires où le gonocoque ne pousse pas.

Ces « pseudo-gonocoques » sont, à notre avis, la cause des pourcentages élevés de spermocultures positives.

Ainsi la culture mal appliquée au gonocoque et sans tenir compte de sa culture et de son identification si difficiles a manqué d'être érigée en test infaillible.

Ainsi la culture avec ses apparences de précision et au mépris du bon sens nous montrait des gonocoques presque partout, sans tenir compte de ses sosies. Ainsi la blennorragie chronique était presque la règle.

Ainsi naissait la « gonococcie génitale d'emblée » et s'affirmait la pyélonéphrite gonococcique qui ne nous semblent pas encore étayées par des identifications suffisantes pour être acceptables.

Conclusions. — *La spermoculture, mal faite, ne montre pas de gonocoques lorsqu'il y en a* (mauvais milieu de culture) *et montre des gonocoques lorsqu'il n'y en a pas* (pseudo-gonocoques poussant sur de mauvais milieux).

Bien faite, avec d'excellents milieux et élimination soigneuse des pseudo-gonocoques, *la spermoculture a une grosse valeur, puisqu'elle révèle environ 5 p. 100 de gonocoques qu'aucun autre examen n'avait mis en évidence.* Ce chiffre de 5 p. 100 correspond à la clinique.

Une spermoculture négative n'est pas un critérium absolu de guérison.

II. — Vaccinothérapie.

La vaccinothérapie utilisée par Pasteur et Toussaint, étudiée magistralement par Wright, a pour but de favoriser l'action des leucocytes et de provoquer l'immunisation. Elle fut en 1905 appliquée par Mauté au gonocoque, sans succès d'ailleurs.

Les vaccins antigonococciques furent jugés de la façon suivante à la 23e session de l'*Association française d'urologie* (1913) :

« *Jamais dangereux, souvent salutaires, les vaccins ne peuvent jamais nuire aux malades et souvent les améliorent ; leur emploi semble légitime.* »

Depuis, les vaccins ont été modifiés.

Demonchy fut le promoteur des doses élevées : 50 milliards de germes par centimètre cube, alors que ces doses de début se chiffraient par millions. On insista également sur la nécessité de préparer les vaccins avec des souches fraîches et variées et de leur adjoindre de l'anatoxine, principes sur lesquels est basé le Gonagone.

D'autre part, la blennorragie, considérée par Jausion comme « maladie générale », demandait à être traitée autrement que par des lavages locaux.

On fit donc un large usage des vaccins. Mais les idées sur la vaccinothérapie restent malgré tout extrêmement variées :

Les théories de Wright sur les opsonines, sur la phase négative, semblent moins évidentes.

Pour Jaubert et Goy, il faut vacciner avant le cinquième jour de l'écoulement ou après le dixième, afin d'éviter la phase négative.

Pour Duchon, ces craintes sont mal fondées et la vaccinothérapie doit être pratiquée précocement et journellement. Deux points sont surtout troublants :

a. *La vaccinothérapie est-elle logique ?*

b. *La vaccinothérapie est-elle spécifique ?*

a. La vaccination préventive, qui permet de conférer une immunité solide contre une infection bien déterminée (spécificité nette, le vaccin antityphoïdique n'agit pas contre les parathyphoïdes), n'est-elle pas trop souvent confondue avec la vaccinothérapie ? Cette tendance généralisée fait appliquer au traitement de maladies infectieuses

des méthodes qui permettaient de les prévenir.

Bien plus, on applique la vaccinothérapie à une affection qui d'elle-même ne confère aucune immunité. C'est pourquoi L. Bazy conclut : « La vaccinothérapie ne vaccine pas. »

L'action immunisante du vaccin peut donc être contestée.

b. Et sa spécificité ? Pour Hallion, Debains et Minet, un vaccin aurait deux effets : *l'un immédiat, banal, l'effet de choc ; l'autre plus tardif, spécifique, immunisant.*

Pour Jausion, « une quelconque vaccinothérapie sans spécificité, une banale injection de colloïdes, agit mieux, si elle est pyrétogène, qu'une injection de vaccin spécifique sans réaction fébrile ».

Nous pensons que la spécificité vaccinale n'est pas encore démontrée (quant au vaccin antigonoccique) et que les résultats obtenus par le vaccin sont dus aux effets de choc.

Ne voyons-nous pas que seuls paraissent agir les vaccins pyrétogènes ? Pour Ravaut, la sérothérapie n'agit qu'intraveineuse : choc. La vaccination régionale Basset-Poincloux agit : choc. La vaccinothérapie intraveineuse agit dans le rhumatisme : choc. L'immuno-transfusion elle-même n'exige pas, pour agir, la spécificité.

Au point de vue pratique, les résultats obtenus avec la vaccination antigonococcique n'entraînent pas la conviction.

Notre expérimentation personnelle prolongée des années et sur des milliers de cas nous a amené aux conclusions suivantes :

Conclusions. — 1° La vaccinothérapie appliquée seule au traitement de blennorragie donne exceptionnellement des résultats satisfaisants.

2° Dans 80 p. 100 des cas aigus elle se montre absolument inefficace :

— elle ne tarit pas l'écoulement ;

— elle n'empêche pas le développement des gonocoques ;

— elle n'empêche pas les complications ;

— les malades non guéris par les vaccins (80 p. 100) et soumis ensuite aux lavages ne semblent pas tirer profit de leur vaccination préalable ;

— la vaccinothérapie est complètement inefficace contre les repaires gonococciques : littrites, faux canaux, diverticules ;

— l'efficacité du vaccin est très douteuse sur les complications de la blennorragie ;

— l'action du vaccin paraît être en rapport direct avec le choc qu'il produit et sans tenir compte de sa spécificité.

Les vaccins antigonococciques seront utilisés avec modération. On ne peut les considérer que comme des adjuvants des traitements locaux.

III. — Chimiothérapie.

En imprégnant l'organisme d'un produit chimique de forte parasitotropie, de faible organotropie, on tente de supprimer le germe sans altérer l'organe qui l'a fixé.

L'antiseptique est le plus souvent introduit par voie veineuse, bien que des essais soient en cours pour la voie buccale (Pyri-pyridium).

Les arsénobenzols ont montré les possibilités de cette méthode qu'on a par extension appliquée aux septicémies, aux infections urinaires, à la gonococcie.

Dans les septicémies, le « mercurochrome 220 » fait prononcer à Young le terme de *therapia sterilisans magna*.

Ce sont les sels d'acridine les plus employés : trypaflavine, gonacrine, progone, etc., et Jausion préconise beaucoup cette méthode comme traitement de la blennorragie. Quels avantages présenterait en effet la chimiothérapie de la blennorragie avec un antiseptique idéal !

1° Imprégnation totale et immédiate de l'organisme par voie sanguine : sérum, plasma cellulaire ; attaque des germes *in situ* dans tous leurs repaires ;

2° Imprégnation permanente par la répétition des injections ;

3° Elimination par les diverses sécrétions glandulaires et surtout par l'urine : urine antiseptique dès sa formation, désinfection automatique de tout le tractus urinaire et de l'urètre à chaque miction ;

4° Simplification de la tâche du médecin rendant inutile la recherche et la désinfection locale des repaires microbiens. D'où la possibilité d'une thérapeutique *omnibus*, « standardisée ».

En pratique, malheureusement, ces avantages ne sont pas encore complètement réalisés.

Si l'innocuité de la méthode peut être affirmée, son efficacité paraît limitée. Elle comporte déjà cependant d'intéressantes indications.

Nous avons expérimenté la chimiothérapie dès son apparition et n'avons depuis cessé de l'employer. Voici les idées auxquelles la pratique nous a amené.

1° **Résultats.** — *Pour les blennorragies aiguës soignées dès leur début, les résultats sont peu encourageants, puisque après quarante jours de traitement* (18 *à* 20 *injections de* 5 *centimètres cubes de gonacrine à* 2 *p.* 100) *on doit enregistrer* 75 *à* 80 *p.* 100 *d'échecs.* Les malades présentent encore un écoulement chargé de gonocoques. Par contre, certains cas guérissent complètement en 10 à 15 piqûres.

Ces succès, bien que trop rares (15 p. 100), doivent s'ajouter cependant à certains avantages d'une méthode qui mérite d'être prise en considération.

La chimiothérapie a en effet une action sédative et curative très nette sur les urétrites suraiguës et surtout sur les urétrites postérieures. D'autre part elle évite dans ces cas le danger des lavages mal faits.

Tâchant de tirer parti de cet avantage si appréciable en milieu hospitalier, nous avons amélioré le pouvoir thérapeutique de la gonacrine en lui adjoignant des médicaments pris par voie buccale : santalol, bleu de méthylène.

Voici la technique que nous suivons à la clinique de Necker :

A. *Gonacrine :* 2 à 3 injections (de 5 centimètres cubes, solution à 2 p. 100) par semaine.

B. *Santalol :* 8 à 10 capsules de $0^{gr},20$ par jour par voie buccale (sous forme d'Emnictine par exemple).
ou
Bleu de méthylène : 4 pilules de 2 centigrammes par voie buccale et par jour.

Cette chimiothérapie complexe, gonacrine-santol ou gonacrine-bleu, est nettement plus active que chacun de ses composants pris séparément. Elle permet d'espacer les injections d'acridine : dans cet intervalle où l'élimination de l'acridine abaisse son taux, l'élimination du médicament pris par voie buccale continue régulièrement (technique différente de celle de Jausion qui injecte à la fois bleu et acridine). Un certain nombre de cas ont guéri complètement, par cette seule méthode, en vingt-cinq jours environ (7 à 10 injections de gonacrine).

Dans l'ensemble, le traitement se prolonge : on doit revenir aux lavages. Mais l'intérêt de cette méthode est manifeste chez les malades atteints d'une blennorragie suraiguë, d'une urétrite postérieure, accusée, douloureuse, accompagnée de sang en fin de miction.

De tels malades en clientèle hospitalière sont voués aux complications (travail pénible, lavages mal faits par le malade).

Dans ces cas, la chimiothérapie complexe est pour nous le traitement de choix. Les douleurs cessent rapidement, l'écoulement s'atténue, le deuxième verre s'éclaircit, les complications sont évitées au maximum. La phase dangereuse de la maladie est franchie sans douleurs et sans encombre, sans traumatisme urétral néfaste.

Le malade vient deux ou trois fois par semaine pour recevoir son injection de gonacrine et est, de ce fait, surveillé.

La mauvaise période passée, si la chimiothérapie semble insuffisante, on a recours aux grands lavages qui s'attaquent alors, sans trop de risques, à une blennorragie déjà atténuée. Telle est, à notre avis, l'indication majeure de la chimiothérapie ; dans la blennorragie chronique, dans les complications, dans les septicémies, son action semble moins satisfaisante.

2° **Mode d'action.** — **L'action générale** des sels d'acridine, en dehors de la photosensibilisation, est difficile à apprécier. On se méfiera des coups de soleil très nettement favorisés par ce médicament.

L'action antiseptique générale ne nous paraît pas prouvée, ni dans les septicémies, ni dans le rhumatisme. D'autre part, nous n'avons jamais pu retrouver trace d'acridine dans la sécrétion du col utérin. Les glandes utérines, les glandes urétrales ne semblent donc pas bénéficier d'une action antiseptique *in situ*.

L'action antiseptique locale au contact de l'urine chargée d'acridine nous paraît seule à retenir.

De même que l'Abrodyl ou le Ténébryl, produits opaques aux rayons X, injectés dans les veines et dilués dans la masse sanguine, ne donnent aucune image radiologique du système circulatoire, mais, reconcentrés au niveau du rein, permettent d'en radiographier les voies excrétrices ; de même la gonacrine, diluée dans la masse sanguine, est peu capable d'arrêter une septicémie ou d'agir sur le contenu des glandes utérines ou urétrales.

Mais, rassemblée par le merveilleux pouvoir de concentration du rein, elle donne dans l'urine une solution assez forte pour être active.

L'acridinothérapie nous semble donc se limiter, pour l'urètre, au lavage à chaque miction par une urine légèrement antiseptique.

La faiblesse de cette concentration est un avantage dans les urétrites suraiguës où la muqueuse ne peut supporter qu'un antiseptique léger. C'est un inconvénient dans les cas moins aigus qui nécessiteraient une action antiseptique plus accusée.

Conclusion. — C'est pourquoi, encouragé par l'expérience, nous considérons la chimiothérapie complexe gonacrine-santal ou gonacrine bleu, comme le *traitement de choix des urétrites suraiguës chez l'homme et chez la femme.*

L'acuité atténuée, les grands lavages reprennent tous leurs droits.

Vue d'ensemble.

Cette rapide revue de trois procédés généraux appliqués récemment et secondairement à la blen-

norragie, n'est pas, en nous basant sur l'expérimentation, complètement satisfaisante.

Est-ce à dire que l'extension hâtive et injustifiée au gonocoque de méthodes adoptées pour d'autres germes n'a mené qu'à des erreurs ?

Certes non. L'enthousiasme des jeunes découvertes se modère par une expérimentation prolongée : demeurent alors des résultats plus restreints mais plus solides, des faits à retenir.

Ainsi la spermoculture n'est pas un test indiscutable, mais elle permet de déceler 5 p. 100 de blennorragies chroniques.

Ainsi la vaccinothérapie n'est pas une panacée, mais elle trouvera son emploi raisonné.

Ainsi la chimiothérapie encore dans l'enfance nous donne déjà dans les blennorragies suraiguës des succès qui doivent nous en faire espérer davantage dans l'avenir (1).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Un nouveau signe d'auscultation traduisant le bloc total auriculo-ventriculaire.

COSSIO et LASCALEA (*Rev. Arg. de cardiologia*, t. I, n° 4, sept.-oct. 1934) considèrent comme classiques les trois signes que sont : la systole en écho, l'intensité accrue de manière intermittente du premier bruit, la disparition lors de certaines révolutions d'un souffle mitral préexistant. Un quatrième signe leur paraît également significatif ; ce signe, les auteurs le décrivent en ces termes : « Après une série de révolutions cardiaques avec les deux bruits normaux survient une révolution à trois bruits. Le troisième bruit apparaît immédiatement après le second, de telle façon que l'on peut croire à un dédoublement de ce dernier. Il est perceptible dans toute l'aire précordiale. L'étude des tracés montre que ce bruit apparaît chaque fois que l'onde P tombe après l'onde T, c'est-à-dire au moment du remplissage ventriculaire rapide. Ce troisième bruit serait dû à la sommation du remplissage ventriculaire et de la systole auriculaire.

M. DÉROT.

(1) Le lecteur pourra se reporter au traité suivant : P. BARBELLION, La Blennorragie. *Méthodes actuelles de diagnostic et de traitement* (Maloine, 1934), et aux articles suivants :

P. BARBELLION, Gonocoque et pseudo-gonocoque (*Thèse*, Maloine, 1926). — Gonocoque latent et spermoculture (*Journal d'urologie*, n° 1, juillet 1927). — La gonococcie génitale d'emblée existe-t-elle ? (*Journal des Praticiens*, février 1929). — Etat actuel de la vaccinothérapie dans la blennorragie aiguë (*Journal d'urologie*, n° 1, juillet 1929). — Etat actuel de la chimiothérapie en urologie (*Journal d'urologie*, n° 3, mars 1930). — Essais thérapeutiques dans la blennorragie aiguë (*Journal d'urologie*, n° 2, août 1930). — Remarques sur la chimiothérapie dans les infections des voies urinaires (*Bulletin de la Société française d'urologie*, n° 9, décembre 1932).

L'hormone thyréotrope de l'hypophyse antérieure.

On sait que l'hypophyse antérieure sécrète une hormone qui a un effet stimulant sur la glande thyroïde ; mais cet effet n'est que temporaire et à l'effet stimulant fait bientôt place un effet régressif. J.-B. COLLIP et E.-M. ANDERSON (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 23 mars 1935) ont étudié les modifications du métabolisme chez des rats après l'injection de fortes doses d'extrait purifié d'hormone thyréotrope. Ils ont observé pendant la première semaine une augmentation atteignant + 28 p. 100, puis une chute au taux initial à la deuxième ou troisième semaine et à — 29 p. 100 à la cinquième semaine, ce qui correspond au taux du métabolisme chez le rat hypophysectomisé ; l'aspect de la thyroïde est d'ailleurs celui de celle des animaux hypophysectomisés. Ce fait semble dû à la présence d'une substance antithyréotrope dans le sérum ; ce sérum administré à des animaux hypophysectomisés neutralise en effet l'action de l'hormone thyréotrope. Un sérum antithyréotrope a pu être préparé par injection d'hormone thyréotrope au cheval. La substance antithyréotrope semble très instable ; elle est détruite par l'ébullition et se conserve très peu longtemps. Elle a pu être retrouvée chez de nombreuses espèces animales. Le mécanisme d'action de cette substance est encore mal connu ; elle n'inhibe pas la thyroxine. Son administration concurremment avec l'hormone thyréotrope diminue l'élévation du métabolisme basal mais n'inhibe pas la production de l'hyperplasie thyroïdienne ; cette constatation serait en faveur de la théorie d'après laquelle l'hyperplasie thyroïdienne serait due à une insuffisance fonctionnelle de la glande. Mais l'étude corrélative des modifications histologiques thyroïdiennes sous l'influence de l'hormone thyréotrope et du métabolisme basal est loin d'être démonstrative à cet égard. Il semble que l'hormone thyréotrope puisse jouer un rôle étiologique dans le goitre exophtalmique. L'hypertrophie thyroïdienne est peut-être due dans ce cas à une déficience de la substance antithyréotrope qui s'oppose normalement à l'action de l'hormone thyréotrope. Cette hypothèse cadrerait avec la théorie récemment émise par Collip et d'après laquelle les antihormones plus que les hormones régleraient les états d'hyper ou d'hypofonctionnement endocrinien.

JEAN LEREBOULLET.

Sur la genèse de la dyspnée dans le cancer du poumon.

On sait l'importance de la dyspnée dans le cancer du poumon. Pour en préciser le mécanisme, R. GRASSO (*Il Policlinico, Sez chir.*, 15 décembre 1934) a injecté au lapin des extraits pulmonaires. Il a constaté une augmentation de la fréquence du rythme respiratoire et du rythme cardiaque et un amaigrissement notable de l'animal. Ces résultats et les observations cliniques qu'il a faites lui font conclure que la dyspnée du cancer du poumon n'est pas une conséquence de la suppression de tissu pulmonaire ou de troubles respiratoires, circulatoires ou nerveux de cause mécanique, mais l'expression d'une fragilité myocardique et respiratoire d'origine toxique due au tissu pulmonaire néoplasique en voie de destruction.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

[library stamp]

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DU SANG EN 1935

PAR MM.

P. HARVIER et **Jean BERNARD**

I. — Anémies.

L'intérêt de la maladie de Biermer, qui avait jusqu'ici retenu l'attention des hématologistes, s'efface devant celui d'un syndrome apparemment nouveau, dont les caractéristiques hématiques, à savoir l'hypochromie et la microcytie, s'opposent, pour ainsi dire, à la mégalocytose et à l'hyperchromie de l'anémie pernicieuse.

En réalité, cette anémie hypochrome achylique n'est autre que la chlorose dyspeptique ou chlorose tardive, jadis individualisée par Hayem. Les études de P. Chevallier (1), de Merklen et Chaudre (2) ont montré l'identité absolue de cette affection, bien connue des médecins français du siècle passé, et de la maladie qui, sous un nom nouveau, mais avec les mêmes symptômes, a été décrite par Knud Faber, Meulengracht, Witts, Waugh, Carelli.

La fréquence actuelle des anémies ferriprives n'est pas douteuse ; P. Chevallier (3), Rosenthal (4), Noël Fiessinger (5) viennent récemment de la souligner, et la résurrection de cette chlorose — dont d'abondants commentaires avaient tenté il y a dix ans d'expliquer la disparition — n'est pas, en matière d'anémie, un des faits les moins curieux à signaler.

Le tableau clinique de la chlorose a pu, à la faveur de cette recrudescence, être retouché en certains de ses traits, et complété en d'autres.

Les troubles digestifs, Hayem l'avait déjà souligné, prennent dans ce syndrome une place considérable. Les recherches modernes ont à la fois confirmé et expliqué leur importance, en montrant la constance de l'achylie et la fréquence des lésions atrophiques de l'estomac, que met en évidence la gastroscopie. Une glossite du type Hunter est assez fréquemment notée ; plus rarement, sont constatées des déformations assez singulières des ongles. L'évolution se fait par poussées sur un mode chronique. Elle est grandement influencée par la thérapeutique martiale.

(1) P. CHEVALLIER, De la classification des anémies. Les anémies hypochromes primitives. L'anémie hypochrome essentielle, etc. (*Prat. méd. franç.*, n° 15, octobre 1934).

(2) L. CHAUDRE, L'anémie hypochrome chronique dite idiopathique (*Thèse Strasbourg*, 1934).

(3) P. CHEVALLIER, Sur un cas de chlorose fruste (*Société française d'hématologie*, 5 juin 1933).

(4) G. ROSENTHAL, Sur un cas de chlorose de la puberté (*Société française d'hématologie*, 5 juin 1395).

(5) N. FIESSINGER, *Ibid.* Discussion des communications de CHEVALLIER et ROSENTHAL.

Les heureux effets du traitement ferrique ont été rappelés, en effet, dans de nombreuses publications, mais les avis diffèrent quant à la forme médicamenteuse et à la posologie du fer. Les uns préfèrent le fer métallique réduit, les autres les sels de fer : protoxalate, citrate, carbonate ou même caséinate (Fontes et Thivolle) (6). Si certains auteurs, comme Fiessinger (7), restent fidèles aux doses modérées que prescrivait Hayem, d'autres, comme P. Chevallier (8), S.-R. Mettier, F. Kellog et J.-R. Ringhart (9), M. Metzger et F. Hoffmann (10) préconisent l'emploi de très fortes doses et vont jusqu'à prescrire des doses quotidiennes de plusieurs grammes de fer

Les résultats du traitement martial ont étayé la conception, récemment développée par P. Chevallier (11) et ses collaborateurs, laquelle élargit considérablement le cadre de la maladie de Hayem. La gastrite atrophique sans anémie, certains symptômes disparates, tels que troubles nerveux, prurit vulvaire, urticaire, glossite rasée, ne seraient que les manifestations diverses d'une même maladie, dont l'anémie est un symptôme fréquent mais non constant. Ainsi prendrait corps un vaste groupe morbide, celui des *anémies sans anémie*, des *métanémies*, dont les divers constituants sont reliés entre eux, d'une part par l'achylie, d'autre part par leur sensibilité au traitement ferrique.

En considérant les choses de ce point de vue, on peut dire que les limites de la chloro-anémie n'apparaissent pas très précises. D'autre part, la frontière qui sépare la maladie d'Hayem de la maladie de Biermer n'est pas aussi nette qu'on l'avait cru tout d'abord. L'achylie, la glossite se rencontrent dans l'une et l'autre maladie. Des syndromes neuro-anémiques ont été observés aussi bien dans l'une que dans l'autre (12). On a vu dans certaines familles, tantôt l'achylie, tantôt l'anémie pernicieuse, tantôt l'anémie hypochrome.

On tend de plus en plus — précisément à la faveur de ces cas familiaux — à admettre le rôle d'une constitution particulière dans l'étiologie de la maladie de

(6) C. FONTÈS et L. THIVOLLE, Recherches expérimentales sur la thérapeutique de l'anémie grave par carence martiale et notamment par hémorragies (*Le Sang*, t. VIII, n°s 5 et 7, 1934).

(7) N. FIESSINGER, *loc. cit.*

(8) P. CHEVALLIER et A. SEVAUX, Quelques acquisitions nouvelles dans le traitement des anémies (*Le Monde médical*, n° 845, 1er mai 1934).

(9) S.-R. METTIER, F. KELLOG et J.-R. RINGHART, Anémie idiopathique hypochrome chronique. Rapports étiologiques entre l'anachlorhydrie et l'anémie. Effets de grosses doses de fer (*The Amer. Journal of med. Sciences*, t. CLXXXVI, n° 5, novembre 1933).

(10) H. METZGER, R. HOFFMANN, De l'emploi de fortes doses de fer dans le traitement des anémies hypochromiques (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 novembre 1934).

(11) P. CHEVALLIER, Fr. MOUTIER, W. STEWART et Mme ELY, Sur une maladie à manifestations diverses (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 5 novembre 1934).

(12) P. CHEVALLIER, ALAJOUANINE, STEWART et Z. ELY, Syndrome neuro-anémique révélateur d'une anémie hypochrome achylique (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 octobre 1935).

Biermer ; Varadi (1), Vlados et Bondarenko (2) estiment que de multiples facteurs peuvent déclencher l'anémie pernicieuse, mais que celle-ci se développe toujours sur un terrain prédisposé. Ce n'est d'ailleurs pas là une notion nouvelle : Gilbert et P.-E. Weil y avaient jadis insisté.

La cause même de la maladie reste tout à fait mystérieuse. Castle continue à penser que la carence d'une fonction gastrique est le fait essentiel : l'estomac sécréterait un produit endogène, qui, réagissant sur un facteur exogène de nature protéinique, donnerait naissance à un élément nouveau influençant l'hématopoièse. Mais Varadi a observé des cas d'anémie pernicieuse où la sécrétion gastrique était parfaitement normale. Vlados et Bondarenko considèrent le syndrome sanguin, le syndrome digestif et le syndrome nerveux comme des éléments de même ordre, si bien qu'il paraît difficile de les faire dépendre les uns des autres.

Quoi qu'il en soit de ces conceptions pathogéniques, le traitement de l'anémie pernicieuse par les extraits gastriques est passé dans la pratique courante. On emploie, d'ordinaire, l'ingestion de poudre de muqueuse gastrique de porc ; la dose quotidienne est de 40 à 100 grammes. L'injection intramusculaire de suc gastrique de porc a également été recommandée, et P.-J. Fouts, E.-M. Helmer et L.-G. Zerfas (3) ont montré qu'il existait une substance hématopoiétique dans le suc gastrique concentré. Vérain et Louyot (4), Ch. Aubertin (5) ont souligné les excellents résultats de la gastrothérapie dans les anémies. S. Dejust-Defiol (6) consacre une revue générale à l'étude du principe anti-anémique des extraits gastriques.

L'accord n'est pas fait sur la valeur respective de l'hépatothérapie et de la gastrothérapie. La méthode des injections intra-osseuses récemment préconisées par Josefson (7) est loin d'avoir fait sa preuve.

Au surplus, les stigmates hématologiques de l'anémie biermérienne, comme ceux de l'anémie hypochrome, ne semblent pas leur appartenir en propre. L'hypochromie peut être retrouvée dans beaucoup d'anémies secondaires banales : anémie par spoliation sanguine, anémie par parasitoses intestinales, anémies gravidiques [Schultz (8), Leisch et Francia (9)]. L'augmentation de la valeur globulaire n'est pas un critère absolu de la maladie de Biermer. H. Du Bois (10) a montré qu'il existait une anémie hyperchromique au cours d'affections diverses, gastro-intestinales, hépatiques, pancréatiques ou rénales. J. Van Dhuyn (11) signale la possibilité d'anémie macrocytaire au cours des affections du foie.

Les rapports des anémies graves et des cancers gastriques ont été envisagés sous un angle nouveau ; M. Labbé et Balmus (12) relatent une curieuse observation d'anémie avec myélémie survenue au cours d'un cancer de l'estomac. Bastecky et Varadi (13), P.-E. Weil et Benzaquen (14) signalent la confusion que créent certains aspects radiologiques « pseudo-tumoraux » de l'estomac au cours de l'anémie pernicieuse. P. Émile-Weil (15) a vu, chez un biermérien guéri, se développer, après un long intervalle, un cancer de l'estomac, et se demande, à ce propos, si la gastrite atrophique biermérienne ne pourrait pas être envisagée comme un état précancéreux. M. Brodin, J. Madier et Mme Tedesco (16) ont vu une anémie grave provoquée par une tumeur bénigne de l'estomac.

La formule sanguine de la maladie de Biermer a été retrouvée dans certaines anémies fébriles aiguës. P. Chevallier, A. Fiehrer et Z. Ely (17) ont rapporté l'an dernier l'observation d'une anémie pernicieuse aiguë fébrile. Troisier, Bariéty et Brocard (18) interprètent comme anémie biermérienne le syndrome hémolytique aigu, dont ils ont récemment relaté l'histoire. Une discussion s'est à ce propos engagée devant la Société médicale des hôpitaux, attirant à nouveau l'attention sur l'ictère hémolytique. Robert Debré et M. Lamy (18) considèrent que l'anémie hémolytique rapidement évolutive est le plus souvent

(1) S. VARADI, Contribution au problème de la pathogénie de l'anémie pernicieuse (*Le Sang*, t. VIII, n° 1, 1934).

(2) CH. VLADOS et E. BONDARENKO, Étiologie et pathogénie de l'anémie de Biermer (*Le Sang*, t. VIII, n° 4, 1934).

(3) P.-J. FOUTS, O.-M. HELMER et L.-G. ZERFAS, Formation d'une substance hématopoiétique dans le suc gastrique humain concentré (*The Amer. Journ. of the med. Sciences*, t. CLXXXVII, n° 1, janvier 1934).

(4) M. VÉRAIN et P. LOUYOT, La gastrothérapie dans l'anémie pernicieuse de Biermer (*Presse médicale*, 19 mai 1934, n° 40).

(5) AUBERTIN, Traitement des anémies graves par les extraits gastriques (*Le Monde médical*, 1-15 avril 1934).

(6) S. DEJUST-DEFIOL, Le principe anti-anémique des extraits gastriques (*Le Sang*, 1935, n° 3).

(7) JOSEFSON, Injections intra-osseuses (*Acta Medica Scandinavica*, t. XCI, n° 5, 6 avril 1934).

(8) SCHULTZ, La pseudo-anémie gravidique (*Arch. f. Gynäk.*, t. CLVII, fasc. 1, 25 mai 1934).

(9) LEISCH et FRANCIA, Contribution à l'étude des anémies hypochromes de la gravidité (la fonction gastrique pendant la grossesse), *Rivista di clinica medica*, t. XXXI, nos 17, 18, 15-30 septembre 1933).

(10) H. DU BOIS. Trois cas d'anémies hyperchromiques graves non biermériennes chez l'adulte (*Le Sang*, t. VIII, n° 4, 1934).

(11) J. VAN DHUYN, Anémie macrocytaire au cours des affections du foie (*Arch. of int. med.*, t. LII, n° 6, décembre 1933).

(12) M. LABBÉ et BALMUS, Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac (*Le Sang*, 1935, n° 2).

(13) BASTECKY et VARADI, Les pseudo-tumeurs de l'estomac dans l'anémie pernicieuse (*Le Sang*, 1935, n° 1).

(14) P. ÉMILE-WEIL et BENZAQUEN. Sur un cas de faux cancer de l'estomac au cours de l'anémie pernicieuse (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 février 1935).

(15) P. ÉMILE-WEIL, Le cancer de l'estomac chez les biermériens guéris (*Presse médicale*, 1935, p. 97).

(16) P. BRODIN, J. MADIER et Mme TEDESCO, Anémie grave par tumeur bénigne de l'estomac (*B. et M. de la Société médicale des hôp. de Paris*, 1935, p. 505).

(17) P. CHEVALLIER, A. FIEHRER et Z. ELY, Un cas d'anémie pernicieuse aiguë fébrile (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 février 1934).

(18) J. TROISIER, BARIÉTY et BROCARD, Une anémie hémolytique aiguë. Ses rapports avec l'anémie pernicieuse. *Discussion* : MM. LAMY, R. DEBRÉ (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1935, p. 866).

'expression aiguë d'une splénomégalie hémolytique congénitale et familiale. Comme Chabrol, ils pensent que l'ictère hémolytique acquis est exceptionnel, si tant est qu'il existe. Ch. Flandin (1) rapporte, cependant, l'observation d'un ictère hémolytique chronique développé dans les suites d'une double septicémie à Eberth et à streptocoques, dont l'interprétation est bien malaisée.

II. — Leucémies. Erythro-leucémies. Polyglobulies.

L'étude des leucémies a permis quelques acquisitions intéressantes tant au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental.

Quelque soin qu'on apporte à les pratiquer, quelque ingéniosité qu'on mette à les interpréter, les examens hématologiques ne paraissent pas capables de fournir des renseignements plus importants que ceux qu'ils donnent actuellement. La description faite par Naegeli (2) du « hiatus leukemicus » mérite cependant d'être rappelée.

Mais l'étude, faite pendant la vie, des réactions des organes sanguiformateurs apparaît comme d'un très gros intérêt. Elle a récemment été l'objet de perfectionnements importants.

La ponction de la moelle osseuse a été prônée par les hématologistes italiens. Pavlovsky (3) a rassemblé les données qu'on pouvait attendre de la ponction ganglionnaire, mais c'est la ponction de la rate qui, en France, a retenu particulièrement l'attention. P. Émile-Weil (4), avec ses collaborateurs Isch-Wall et Mme Perles, a rapporté, dans plusieurs mémoires, les résultats de son expérience de la ponction splénique. La technique de l'intervention doit être réglée rigoureusement et il importe de prélever effectivement de la pulpe splénique et non du sang. L'étalement de la pulpe sur lames permet de confirmer le diagnostic de leucémie, d'en suivre l'évolution, et surtout de reconnaître les myélomatoses et les lymphomatoses à leurs stades initiaux. A une période où l'aspect du sang n'est nullement caractéristique d'une leucémie, le splénogramme peut se montrer tout à fait affirmatif.

Plusieurs observations [Harvier (5), Carnot, Caroli et Busson (6)] ont confirmé l'importance des données fournies par la ponction de la rate. La comparaison, dans certains cas, de l'hémogramme, du splénogramme, de l'adénogramme et du myélogramme permet d'intéressantes constatations.

L'étiologie des leucémies demeure mystérieuse. Certaines observations cliniques semblent témoigner de leur nature infectieuse. M. Lambin et Mlle Gérard (7) ont à nouveau noté les variations dans la fréquence saisonnière de la leucémie aiguë. M. Brulé, P. Hillemand, Jean Cottet et F. Siguier (8) ont vu une leucémie aiguë succéder — apparemment tout au moins — à une inoculation septique. Troisier et Bariéty (9) ont, au cours d'une leucémie aiguë, mis en évidence par hémoculture des bacilles du groupe typhique.

Les recherches expérimentales apportent des données moins contestables. Elles se sont poursuivies dans deux directions différentes, certains expérimentateurs s'adressant au virus de la leucémie transmissible des poules, les autres à des agents chimiques. En une série de travaux d'un grand intérêt, Ch. Oberling et M. Guérin (10) ont repris l'étude de la leucémie des poules. Ils ont cherché à réaliser des tumeurs malignes, en modifiant artificiellement, *in vitro*, le virus leucémique. Chez un grand nombre d'animaux, ils ont obtenu des masses tumorales, dont la greffe a de nouveau conduit à la leucémie. Jean Troisier (11), étudiant la sarcomatose spontanée des poules, obtient des résultats analogues et envisage aussi l'identité du virus sarcomateux et du virus leucémique. Wallbach (12) s'attache surtout à l'analyse des formes cliniques de la leucémie des poules et à la comparaison de ces différentes formes avec les leucémies humaines. Il ne considère pas comme démontrée la parenté des leucémies et des cancers, en faveur de laquelle plaident fortement les résultats expérimentaux d'Oberling et de Troisier.

Cette analogie des processus leucémiques et tumoraux a été soulignée par l'étude expérimentale des érythro-leucémies et des leucémies, provoquées par les agents chimiques cancérigènes. Les injections répétées de goudron dans la moelle osseuse du rat déclenchent des modifications sanguines et médullaires, tout à fait comparables à celles des polyglobulies et des leucémies humaines ; la rate cependant est peu altérée. L'administration prolongée de ben-

(1). Ch. Flandin, Ictère hémolytique consécutif à une septicémie double à bacille d'Eberth et streptocoque (*Ibid.*, p. 898).

(2) Naegeli, Soc. française d'hématologie, 6 novembre 1933 (*Le Sang*, 1934, p. 95).

(3) Pavlovsky, La ponction ganglionnaire, 1 vol. (Anicets Lopez), Buenos-Ayres, 1934.

(4) P. Émile-Weil, P. Isch-Wall et S. Perles, La ponction de la rate dans la lymphomatose (*Le Sang*, 1935, n° 4) ; La ponction de la rate dans la myélomatose (*Le Sang*, 1935, n° 5).

(5) P. Harvier, A propos de la communication de Fiessinger (*Soc. méd. des hôp. Paris*, 15 février 1935).

(6) P. Carnot, Caroli et Busson, Myélomatose hépato-splénique aleucémique (*Paris médical*, 19 mai 1935, p. 449).

(7) M. Lambin et Mlle Gérard (Louvain), Variations de la fréquence saisonnière de la leucémie aiguë (*Soc. franç. d'hémat.*, 5 mai 1934).

(8) M. Brulé, P. Hillemand, Jean Cottet et Fr. Siguier, Leucémie aiguë apparue après une inoculation septique (*Soc. méd. hôp. Paris*, 23 février 1934).

(9) J. Troisier et M. Bariety, Infections associées à B. paratyphique et B. éberthoïdes au cours d'une leucémie myéloïde (*Soc. méd. hôp. Paris*, 27 avril 1934).

(10) Ch. Oberling et M. Guérin, La leucémie érythroblastique des poules (*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, 1934, n° 1).

(11) Jean Troisier, Sur la sarcomatose spontanée des poules (*Ibid.*, 1934, n° 2).

(12) Wallbach, Recherches sur la leucémie des poules (*Le Sang*, 1935, n° 5 et n° 6).

zol (Lignac), d'indol (Bungelen), provoque aussi le développement d'états leucémiques.

Le traitement des leucémies et des polyglobulies n'a guère bénéficié de ces données expérimentales. L'emploi du thorostrat, corps qui se décompose lentement dans l'organisme en fournissant des radiations et qui persiste en s'accumulant dans les organes hématopoiétiques, n'a pas donné les résultats encourageants qu'on avait d'abord espérés [Guarini (1), Barbieri (2)].

La téléræntgenthérapie semble avoir une action supérieure à celle des irradiations locales. Marchal (3) et ses collaborateurs ont, à plusieurs reprises, insisté sur les indications et les avantages de cette méthode. Ils l'emploient non seulement dans le traitement de la maladie de Hodgkin et des leucémies, mais aussi dans celui des polyglobulies (4). Il est capital de suivre fréquemment le sang des malades ainsi soumis aux irradiations, que celles-ci portent sur toute l'économie ou seulement sur les organes sanguiformateurs. A méconnaître cette règle classique, on s'expose à des catastrophes ; Marchal (5), à propos de deux cas mortels d'aleucie hémorragique post-rœntgenthérapique, est récemment revenu sur cette notion.

Le traitement le meilleur de la polyglobulie essentielle reste la phénylhydrazine. Vaquez et Mouquin (6) ont récemment fait justice des préventions qui subsistent contre son emploi. A condition de n'utiliser que des doses faibles (0gr,05 à 0gr,10 de chlorhydrate de phénylhydrazine), de ne les élever que progressivement, de procéder à des examens hématologiques réguliers, il est possible de se mettre à l'abri de tout accident. Après le traitement d'attaque, il est nécessaire de donner au malade des doses d'entretien, par exemple 0gr,10 à 0gr,20 chaque semaine, répartis en un, deux, trois jours. Pour Vaquez et Mouquin, l'efficacité du médicament serait constante dans l'érythrémie essentielle.

III. — Maladie de Hodgkin.

Les publications consacrées à la maladie de Hodgkin se sont considérablement raréfiées depuis deux ans. Les diverses formes anatomo-cliniques que peut revêtir l'affection sont maintenant bien définies. L'ignorance où l'on est de l'étiologie persiste. Il n'est guère étonnant ainsi de ne pas enregistrer de progrès notables dans la connaissance de la maladie.

Quelques observations éparses soulignent le polymorphisme de la granulomatose maligne. Citons seulement celles de Mme C. Czezowska et Mierkzecki (7) qui signalent l'existence d'ulcérations d'allure diphtéroïde des muqueuses et de la peau, histologiquement granulomateuses et sensibles aux rayons X, celles de M. Zeyen (8), de Goïa (9) concernant des formes aiguës, celles d'Olmer (10), de Goïa (11) sur les lymphogranulomatoses hépatiques. Marchal, Soulié et Grupper (12) étudient les problèmes posés par la monocytose hodgkinienne.

Les discussions soulevées par l'intrication de la tuberculose et de la maladie de Hodgkin perdent de leur acuité. Sergent (13), à propos de plusieurs cas récents, conclut que la granulomatose garde son entière individualité et ne peut être considérée comme de nature tuberculeuse. Ainsi le problème étiologique de la maladie de Hodgkin demeure sans solution. Les cas familiaux signalés par Mac Heffey et Peterson (14) ne peuvent être regardés que comme le résultat d'une coïncidence fortuite. Friedmann (15) refuse toute valeur spécifique à l'encéphalite, que Gordon, Van Royen (16) obtiennent, chez le lapin, en injectant dans le cerveau le produit de broyage de ganglions granulomateux ; il montre que l'injection intracérébrale de moelle osseuse normale provoque l'éclosion d'accidents identiques.

IV. — Adéno-lymphoïdite aiguë bénigne.

L'adéno-lymphoïdite aiguë bénigne — comme Paul Chevallier dans sa monographie l'avait signalé — se présente sous les formes les plus variées.

(1) C. Guarini, Comportement des leucémiques sous l'influence de la radiothérapie après ou sans imprégnation par le thorostrat (*La Riforma medica*, t. XLIX, n° 37, 16 septembre 1933).

(2) D. Barbieri, Étude histo-pathologique d'un cas de leucémie myéloïde chronique traité par le thorostrat (*Minerva medica*, 25e année, t. I, 6 janvier 1934).

(3) G. Marchal, L. Mallet, P. Cottenot et M. Lemoine, La téléræntgenthérapie totale dans le traitement des leucémies et de la maladie de Hodgkin (*Presse médicale*, 10 novembre 1934, n° 90, p. 1763).

(4) G. Marchal, L. Mallet, P. Soulié et G. Grupper, Deux cas de polyglobulie traitée par la téléræntgenthérapie totale (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 mars 1935).

(5) G. Marchal, P. Soulié et G. Grupper, Deux cas d'aleucie hémorragique post-radiothérapique (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 juin 1935).

(6) H. Vaquez et M. Mouquin, Le traitement de l'érythrémie (maladie de Vaquez) par la phénylhydrazine (*Presse médicale*, n° 53, 4 juillet 1934, p. 1065).

(7) Mme Z. Czezowska et Mierzecki, Sur quelques manifestations pathologiques de la peau et des muqueuses au cours de la lymphogranulomatose maligne (*Polska Gazeta Lekarska*, t. XII, n° 16, 16 avril 1933).

(8) Margot Zeyen, Lymphogranulomatose sous l'apparence d'une septicémie sévère (*Therapie des Gegenwart*, t. LXXIV, n° 12, décembre 1933).

(9) I. Goia, Considérations sur un cas de lymphogranulomatose maligne aiguë (*Le Sang*, 1935, n° 3).

(10) D. Olmer, Masinger, Audier et J. Olmer, Lymphogranulomatose maligne avec localisations hépatiques (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 novembre 1934).

(11) I. Goia, Contribution à la forme hépatique de la lymphogranulomatose maligne (*Le Sang*, 1935, n° 4).

(12) Marchal, Soulié et Grupper, La monocytose dans la maladie de Hodgkin (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 février 1935).

(13) E. Sergent, H. Durand et H. Mamou, Maladie de Hodgkin et tuberculose (*Arch. médico-chirurg. app. respir.*, t. IX, n° 5, 1934).

(14) C. Mac Heffey et R. Peterson, Maladie de Hodgkin survenant simultanément chez deux frères (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, vol. CII, n° 7, 17 février 1934).

(15) U. Friedmann, L'agent pathogène de la moelle osseuse normale (*British med. Journ.*, n° 3820, 24 mars 1934).

(16) E. Van Royen, Travaux expérimentaux récents sur la maladie de Hodgkin (*Brit. med. Journ.*, n° 3794, 22 septembre 1933).

Tidy (1) en distingue trois types cliniques : le type *glandulaire*, que caractérisent la fièvre, les adénopathies cervicales, la splénomégalie ; le type *angineux*, qui simule la diphtérie pharyngée, le type *fébrile*, dans lequel la fièvre et les éruptions cutanées, simulant la rubéole, précèdent l'éclosion des adénopathies. Schultz (2), étudiant une épidémie d'adénolymphoïdite, a noté les signes les plus disparates : conjonctivite folliculaire, épistaxis, vomissements et, parfois, douleurs abdominales assez violentes pour simuler l'appendicite.

En dépit de ce polymorphisme, l'individualité de la maladie paraît incontestable. Le diagnostic en est souvent difficile. L'examen hématologique est essentiel, mais il ne saurait être formel. Les modifications sanguines caractéristiques n'apparaissent parfois que tardivement. Dans certains cas, la distinction d'avec la leucémie aiguë est presque impossible, au début de l'affection. On en conçoit toute l'importance, puisque l'adénolymphoïdite aiguë bénigne guérit pratiquement toujours. On a ainsi accueilli avec faveur la réaction proposée par Paul et Brunnell, en dépit de son peu de spécificité apparente : seul — selon ces auteurs — le sérum des sujets atteints d'adénolymphoïdite agglutinerait les globules de mouton. La signification de cette réaction a été confirmée par Minkenhof (3). Mais d'autres résultats moins probants ont été observés, si bien que sa valeur reste discutable.

V. — Agranulocytose.

De nombreuses observations d'agranulocytose ont été publiées en ces deux dernières années. Mais la plupart concernent des syndromes agranulocytaires toxiques. L'agranulocytose primitive, type Schultz, reste, au contraire, exceptionnelle. Les chimiothérapies les plus diverses paraissent capables de créer de telles agranulocytoses. On connait, depuis longtemps, l'agranulocytose salvarsanique. Hashimoto, Ito et Hanakoa (4) en ont récemment rapporté une nouvelle observation. Ameuille et Braillon (5) ont insisté sur la fréquence relative des agranulocytoses auriques. Chalier, Planchu et Badinand (6) en ont relaté un nouvel exemple. Noël Fiessinger et Mme C.-L. Laur (7), ayant constaté la présence de granulations brunâtres ou jaunâtres, dispersées dans le protoplasma des polynucléaires chez les malades ayant reçu des injections de sels d'or, pensent que les accidents s'expliquent par la fixation élective de l'or sur les leucocytes granuleux.

Mais, à côté des agranulocytoses auriques et arsenicales antérieurement décrites, de nouvelles formes étiologiques ont été signalées en ces deux dernières années. L'agranulocytose dinitrophénolique a été à plusieurs reprises observée par les médecins américains. La diffusion des médicaments à base de dinitrophénol explique l'apparition de ces accidents que l'on a vus survenir après l'ingestion de doses couramment utilisées en thérapeutique : 21 grammes en quatre mois à la dose quotidienne de 0gr,20 à 0gr,30 dans le cas de S. Boher (8) ; 6 grammes à raison de 0gr,30 par jour dans le cas de Davidson et Shapiro (9).

L'amidopyrine, les barbituriques semblent aussi une cause importante d'agranulocytose. Le rôle de l'amidopyrine, signalé d'abord par les auteurs américains [Randall (10), Biedermann], vient d'être confirmé par toute une série d'observations danoises [Holten (11), Seeman (12), etc.], démonstratives par leur importance et leur précision. Andersen, Madson et Squier ont montré qu'à côté de l'antipyrine, les brabituriques pouvaient être incriminés. Il est ici plus difficile d'affirmer une relation de cause à effet, car la plupart des préparations médicamenteuses employées ne contiennent pas seulement des barbituriques mais aussi du pyramidon. Il n'est pas impossible que ce dernier seul soit responsable des accidents. En tout cas, c'est au noyau benzène que l'on s'accorde à attribuer la toxicité de ces corps pour la moelle osseuse. Mouquin (13) rappelle, dans une revue générale récente, ces différentes notions.

Le pronostic de ces agranulocytoses toxiques, un peu moins sévère que celui des formes primitives, est encore très grave et la thérapeutique est bien incertaine. La transfusion sanguine, l'irradiation des os longs ont toujours leurs défenseurs. La méthode de Jackson (traitement par les injections intramusculaires de nucléotides du pentose) a donné d'heureux

(1) H. Tidy, Fièvre ganglionnaire et infectious à mononucléose (*The Lancet*, n° 5787, 28 juillet 1934).

(2) E. Schultz, Épidémie de fièvre ganglionnaire de Pfeiffer (*Münch. mediz. Woch.*, t. LXXX, n° 46, 17 novembre 1933).

(3) J.-E. Minkenhof, La réaction de Paul et Brunnell (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 novembre 1934 ; *Le Sang*, 1935, n° 1).

(4) Hashimoto, Ito et Hanakoa, Agranulocytose salvarsanique combinée avec une lymphogranulomatose inguinale (*The Japanese Journ. of dermat. and urology*, t. XXXIV, n° 4 octobre 1933).

(5) Jean Braillon, Agranulocytose et ictère grave au cours de l'aurothérapie (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 février 1934).

(6) Chalier, Planchu et C. Badinand, Sur un cas de syndrome arganulocytaire post-aurique (*Soc. méd. hôp. Lyon*, 6 mai 1934).

(7) Noel Fiessinger et Mme C.-L. Laur, La fixation de l'or par les leucocytes granuleux (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 mai 1934).

(8) S. Boher, Angine agranulocytaire après ingestion de dinitrophénol (*The Journal of the Amer. med. Assoc.*, t. CIII, n° 4, 28 juillet 1934).

(9) E. Davidson et M. Shapiro, Agranulocytose due au dinitrophénol, guérie par les pentounucléotides et la crème de leucocytes (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, t. CIII, n° 7, 18 août 1934).

(10) C. Randall, Agranulocytoses dues aux barbiturates et à l'amidopyrine (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, vol. CII, n° 14, 7 avril 1934).

(11) Holten, Nielsin et Transbol, Amidopyrine et agranulocytose (*Ugeskrift for Laeger*, 1934, 96, p. 330-331).

(12) H. Seeman, L'amydopirine comme facteur d'agranulocytose (*Ibid.*, 96, p. 241-265).

(13) Mouquin, Données nouvelles sur l'agranulocytose (*Gazette médicale de France*, 15 février 1935).

résultats à Marriott (1), Wilkinson et Israels (2), Dimmel et Preisz (3) ; mais des échecs ont été signalés et, le plus souvent, la thérapeutique s'avère impuissante à arrêter la marche d'une aplasie médullaire progressive.

La nosologie même de ces diverses agranulocytoses n'est pas encore parfaitement établie. Schultz, puis P. Chevallier avaient nettement séparé l'agranulocytose pure primitive des syndromes agranulocytaires secondaires toxiques et infectieux. Aubertin, au contraire, tend à rapprocher les deux ordres de faits. Cette conception uniciste est actuellement la plus communément admise. Bien plus, la rareté de l'agranulocytose primitive est si grande, qu'elle a fait douter de son existence même. Les faits rapportés par Mikulowski (4), par Ameuille et Coste (5), par Flandin (6) montrent que la leucémie aiguë peut évoluer pendant longtemps sous le masque de l'agranulocytose. On a ainsi supposé que les faits groupés sous la rubrique agranulocytose correspondaient les uns à la sidération de la moelle par un processus toxique, les autres aux stades initiaux de certaines leucémies aiguës. L'étude attentive des observations permettra d'assurer le bien ou le mal fondé de cette conception, de nier ou d'assurer la place de la maladie de Schultz en nosologie.

VI. — Syndromes hémorragiques.

L'hémophilie reste une maladie de pathogénie mystérieuse et de traitement difficile. Les nombreuses tentatives thérapeutiques faites, à la suite des travaux de Birch, sur les heureux effets de l'extrait ovarien se sont dans l'ensemble montré décevants. Brem et J. Leopold (7) jugent la méthode inférieure aux procédés classiques, sérothérapie et transfusion sanguine. L'opothérapie ovarienne ne leur a fourni ni amélioration clinique évidente, ni diminution franche du temps de coagulation.

Seule, sans doute, la connaissance précise du mécanisme de la coagulation permettra-t-elle d'envisager des traitements nouveaux et plus efficaces.

On sait combien restent hypothétiques les conceptions que l'on se forme communément des divers temps et des divers facteurs de la coagulation. Dans un remarquable article de la nouvelle édition du *Traité de physiologie*, Zunz (8) fait le bilan des faits acquis et des notions contestables. L'étude de l'action sur la coagulation du polyanéthol-sulfonate sodique ou liquoïde lui permet d'apporter des documents nouveaux et importants (9). Le liquoïde est aussi employé par Roskam (10), qui poursuit ses beaux travaux sur la pathogénie des syndromes purpuriques ou hémogéniques. Roskam considère que les altérations isolées des plaquettes ne sont pas capables d'engendrer un syndrome hémorragique. Il lui paraît qu'il n'est pas établi, à l'heure actuelle, que des lésions vasculaires sans thrombopénie ni thrombasthénie ne puissent à elles seules être hémorragipares. Dans la majorité des cas, cependant, le purpura hémorragique dépend à la fois de lésions vasculaires et de la pauvreté du sang circulant en thrombocytes. Il se présente comme une angéiose parcellaire thrombopénique. Les expériences faites avec le liquoïde (11) confirment la participation à la genèse des accidents hémorragiques d'un facteur hémorragipare pariétal, périphérique, vasculaire. Cette fragilité vasculaire a pu d'ailleurs être étudiée chez l'homme de façon précise par Holmgren et Lyttkens (12) à l'aide du procédé de la ventouse. D'autres auteurs, surtout russes, allemands ou polonais, restent cependant fidèles à la conception thrombopénique. Blacher (13) décrit avec une minutie peut-être excessive les altérations morphologiques des thrombocytes. Krjukof (14) considère la maladie de Werlhoff comme une thrombopénie fonctionnelle.

Des observations cliniques récentes mettent en relief certaines difficultés diagnostiques, certaines particularités étiologiques, mais n'apportent guère d'éclaircissement sur la pathogénie. Merklen et Israël (15) rappellent le rôle du benzol, F. Lœwy (16)

(1) H. MARRIOTT, L'agranulocytose et son traitement par le nucléotide pentosique (*The Lancet*, n° 5766, 3 mars 1934).

(2) J. WILKINSON et M. ISRAELS, Le traitement de l'angine agranulocytique par la pentnucléotide (*The Lancet*, n° 5790, 18 août 1934).

(3) DIMMEL et PREISZ, Contribution à la clinique et à la thérapeutique de l'agranulocytose (*Wiener Klin. Woch.*, t. XLVII, n° 15, 13 avril 1934).

(4) WL. MIKULOWSKI, Déficience médullaire du type d'agranulocytose de Schultz chez un enfant de quatre ans avec transformation six mois après en leucémie (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 mai 1934).

(5) AMEUILLE et COSTE, Un cas de leucémie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë observée chez un tuberculeux pulmonaire traité par les sels d'or (*Soc. méd. hôp. Paris*, 16 mars 1934).

(6) FLANDIN, Septicémie à streptocoques et dysplasie hémoleucocytaire aiguë (leucémie aiguë ?) (*Soc. méd. hôp. Paris*, 2 mars 1934, p. 356)

(7) J. BREM et J. LEOPOLD, La thérapeutique ovarienne : relations entre l'hormone sexuelle femelle et l'hémophilie (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, vol. CII, n° 3, 20 janvier 1934).

(8) ZUNZ, La coagulation du sang (*in* Traité de physiologie, ROGER et BINET, *Sang. Lymphe, 2e édition*, 1934).

(9) ZUNZ, MENA-UGOLDE et VESSELOVSKY, Contribution à l'étude de l'action du poly-éthanol-sulfonal sodique ou liquoïde sur la coagulation du sang (*Le Sang*, 1935, n°s 1 et 2).

(10) J. ROSKAM, Purpuras hémorragiques et thrombopénie (étude expérimentale). Pathogénie du syndrome hémogénique engendré par l'administration de sérum antiplaquettes (*Le Sang*, t. VIII, n° 2, 1934).

(11) J. ROSKAM, Syndromes hémophilo-hémogéniques et syndromes hémogéniques par administration de liquoïde (*Le Sang*, 1935, n° 6, p. 605).

(12) I. HOLMGREN et H. LYTTKENS, Étude sur la fragilité vasculaire (*Acta medica scandin.*, t. LXXX, n° 4, décembre 1933).

(13) BLACHER, Recherches expérimentales sur les méthodes d'exploration et sur la morphologie des thrombocytes (*Le Sang*, 1935, p. 147).

(14) A. KRJUKOF, La maladie de Werlhoff comme une thrombopénie fonctionnelle (*Le Sang*, 1935, n° 4).

(15) P. MERKLEN et L. ISRAEL, Intoxication par le benzol : aleucie hémorragique, autrement dit « hypoleucie hémorragique avec anémie » (*Le Sang*, 1934, p. 700).

(16) F. LŒWY, Purpura hémorragique avec thrombopénie

celui de certains dérivés de l'urée à l'origine de certains syndromes hémorragiques. Guérard et Lessard (1) apportent une nouvelle observation de purpura rhumatoïde à forme abdominale. P. Harvier, P. Chevallier, R. Molline et Z. Ely (2) signalent l'évolution chronique de certains purpuras inflammatoires idiopathiques. F. Rathery et Dérot (3) soulignent la gravité de la néphrite du purpura rhumatoïde à propos d'un cas personnel qui évolua vers la mort en six mois. P. Émile-Weil et P. Isch-Wall (4) montrent les difficultés du diagnostic des formes génitales de l'hémogénie.

A négliger même ce problème de l'influence respective des lésions vasculaires et thrombocytaires, l'origine première des purpuras chroniques de type hémogénique demeure inconnue. Les observations cliniques et les recherches expérimentales de D. Hubble (5) plaident en faveur de l'influence du système endocrinien. Mais c'est à la rate que la plupart des auteurs s'accordent à faire jouer un rôle essentiel. Sans doute les lésions de la rate, dont M. Levrat (6) vient de reprendre l'étude, n'ont-elles, au cours de l'hémogénie, aucun caractère spécifique, mais toutes les statistiques récentes confirment les heureux effets de la splénectomie chez les malades atteints de purpuras chroniques (Ryden, Usseglio et Peppino) (7). A la lumière de ces données expérimentales et chirurgicales, on a été conduit à étendre au delà même de l'hémogénie le rôle de la rate dans la genèse des hémorragies. Tout récemment Carnot, Laffitte et Fiehrer (8) montrent que la splénectomie constitue le traitement d'urgence héroïque de certaines hémorragies profuses intarissables. Pour Abrami et J. Fouquet (9), les hémorragies des hépatiques ne relèvent ni de l'hypertension portale, ni de l'insuffisance hépatique ; elles sont avant tout d'origine splénique, identiques à celles de l'hémogénie, et, comme elles, peuvent céder à la splénectomie. P. Carnot, P. Harvier et Caroli (10), Bergeret, Caroli et Audeoud (11), discutant les indications de la splénectomie au cours des cirrhoses du foie, donnent le purpura chronique, et surtout les hémorragies gastro-intestinales répétées, comme les éléments les plus propres à faire envisager l'intervention chirurgicale

Les faits observés par P.-E. Weil (12), Laignel-Lavastine et Liber (13) confirment le rôle de la rate dans les hémorragies observées chez les cirrhotiques. Même au cours des splénomégalies indiscutablement primitives, le mécanisme des hémorragies digestives — hémorragies dont Chabrol (14), Landau et Hejman (15) ont rappelé récemment les principaux caractères, la fréquence et la gravité — reste obscur. E. Maison (16) a étudié, dans sa thèse, les hémorragies gastro-intestinales au cours des splénomégalies et montré que les phénomènes de thrombose porto-splénique et les altérations isolées de la rate sont insuffisants pour expliquer les accidents. Les lésions observées, leur nature et leur siège semblent bien traduire un état pathologique régional spléno-vasculaire, à diffusion hépatique possible, relevant d'étiologies probablement multiples.

Nombreuses restent cependant les hémorragies digestives dont l'étiologie échappe. Les travaux de Reilly et de ses collaborateurs (17) permettent d'envisager un mécanisme nerveux de ces hémorragies. Ils ont montré, en effet, que l'injection, au contact du splanchnique gauche, de toxines microbiennes, d'alcaloïdes ou de poisons minéraux provoque très rapidement, chez de nombreuses espèces animales, des lésions hémorragiques du tube digestif, tantôt loca-

dû à une idiosyncrasie pour le sedormid (*The Lancet*, n° 5773, 21 avril 1934).

(1) GUÉRARD et LESSARD, Purpura rhumatoïde à symptomatologie abdominale (*Bull. Soc. méd. hôp. universit. de Québec*, n° 4, avril 1934).

(2) P. HARVIER, P. CHEVALLIER, R. MOLINE et Z. ELY, Sur un cas de purpura chronique inflammatoire idiopathique (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 février 1935).

(3) FR. RATHERY, DÉROT, Étude clinique, biologique et anatomo-pathologique d'un cas de néphrite subaiguë apparue après un purpura rhumatoïde (*Soc. méd. hôp. Paris*, 2 novembre 1934).

(4) P. ÉMILE-WEIL et P. ISCH-WALL, Les hémorragies utérines sans lésions utérines (hémorragies de l'hémogénie) (*Le Sang*, 1935, n° 6).

(5) D. HUBBLE, L'influence du système endocrinien dans les troubles sanguins (*The Lancet*, n° 5733, 15 juillet 1933).

(6) M. LEVRAT, Considérations sur l'état de la thrombopénie essentielle (*Acta chirurgica scandin.*, t. LXXIV, fasc. 1-3, 3 février 1934).

(7) G. USSEGLIO et E. PEPPINO, Résultats éloignés de la splénectomie dans la maladie de Werlhoff (*Minerva medica*, XXVe année, t. I, n° 8, 24 février 1934).

(8) P. CARNOT, LAFITTE et FIEHRER, Hémostase durable par splénectomie d'urgence dans un syndrome hémorragique grave sans lésions spléniques (*Soc. franç. d'hématologie*, 5 juin 1935).

(9) J. FOUQUET, Les hémorragies des hépatiques. Rôle respectif du foie et de la rate (*Thèse Paris*, 1933).

(10) P. CARNOT, P. HARVIER et J. CAROLI, Contribution à l'étude des splénectomies au cours des cirrhoses du foie (*Rev. médico-chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, t. VIII, n° 6, novembre-décembre 1933).

(11) A. BERGERET, J. CAROLI et R. AUDEOUD, La splénectomie dans les cirrhoses du foie (*Rev. de chirurgie*, 53e année, n° 2, février 1934).

(12) P.-E. WEIL, Discussion de la communication d'ABRAMI (*Ibid.*).

(13) LAIGNEL-LAVASTINE et A.-F. LIBER, Fibro-adénie, sclérose pulpaire et macrophagie dans une splénomégalie cirrhogène hémorragipare (*Soc. méd. hôp. Paris*, 23 mars 1934).

(14) E. CHABROL et MARCEL CACHIN, Les lendemains de la splénectomie (*Soc. méd. hôp. Paris*, 25 mars 1934).

(15) A. LANDAU et W. HEJMAN, Anémie splénique et gastrorragies survenant au cours de ce syndrome morbide (*Presse médicale*, 17 mars 1934).

(16) E. MAISON, Les hémorragies gastro-intestinales au cours des splénomégalies (*Thèse Paris*, 1934). — P. HARVIER et E. MAISON, Lésions vasculaires de la paroi gastrique dans les hématémèses au cours des splénomégalies (*Bull. et Mém. Soc. méd. hôp.*, 23 février 1934). — J. DELARUE et E. MAISON, Contribution à l'étude des gastrorragies splénogènes. Les altérations spléno-vasculaires qui semblent les conditionner (*Soc. anatom.*, 5 juillet 1934).

(17) REILLY, RIVALLIER, COMPAGNON et LAPLANE, Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif déterminées par l'injection périsplanchnique de substances toxiques diverses (*C. R. Soc. biologie*, 5 mai 1934).

lisées et tantôt diffuses. Leurs expériences mettent en évidence l'intimité des rapports qui unissent le système sympathique au tissu endothélial et permettent de se demander si certaines hémorragies gastro-intestinales, observées en clinique humaine, ne relèveraient pas d'une atteinte toxique ou autotoxique du système végétatif abdominal.

VII. — Transfusion sanguine. Groupes sanguins.

Les accidents et complications, consécutifs aux transfusions de sang, préoccupent les hématologistes. On s'efforce de fixer les règles prophylactiques propres à les prévenir.

La première de ces règles, toute de bon sens, consiste à restreindre les indications de la transfusion aux cas où elle est indispensable. L'indication fondamentale est le remplacement, par le sang du donneur, du sang soustrait brusquement à l'organisme après une grande hémorragie. Plus l'on s'écarte de cette indication, plus sont grands les risques de complications graves. Ch Clavel (1) a récemment insisté sur cette importante notion. Et. Chabrol, M. Cachin et Siguier (2) ont rapporté trois cas de mort consécutifs à la transfusion sanguine chez des malades atteints d'ictère hémolytique et de cirrhose du foie. Flandin (2), Cathala (2) pensent aussi qu'il faut être extrêmement prudent en matière de transfusion sanguine, chez les malades dont le foie et la rate sont lésés. La sélection des donneurs doit être rigoureuse. A la négliger, à employer des donneurs pris dans l'entourage du malade et non examinés, on s'expose à transmettre au receveur les infections et les infestations les plus diverses. La Société médicale des hôpitaux de Paris a consacré, à l'instigation de P. Carnot, une de ses séances à l'étude des infections consécutives à la transfusion sanguine. Les communications de Carnot, Caroli et Maison (3), de M. Pinard (4), de Tzanck et Liège (5) ont trait à des syphilis post-transfusionnelles ; elles mettent en évidence l'importance d'une étude vigilante des donneurs et soulignent certains traits biologiques de l'infection presque expérimentale, ainsi transmise par voie sanguine. Celle de P. Harvier (6), de Brun et Lafitte concerne un paludisme transmis par transfusion; la brièveté de l'incubation — trois jours — fut en ce cas remarquable. P. Harvier, P. Émile-Weil (7) estiment qu'il vaut mieux ne pas admettre comme donneurs les sujets ayant séjourné en pays impaludé. Tzanck et Jube (8), Tzanck et Martineau (9) signalent inversement la possibilité de transmettre le paludisme ou une septicémie venant du donneur au receveur. Sans doute, une technique rigoureuse permet d'éviter ces contaminations déplorables et heureusement exceptionnelles. La plupart des accidents immédiats qui suivent la transfusion sont liés à l'incompatibilité des sangs mis en présence. La fixité absolue des groupes sanguins est actuellement bien établie. Tous les rapporteurs, Kossovitch. Troisier, P.-E. Weil, Tzanck et Lamy, Bécart, Le Rasle, qui, à la dernière séance annuelle de la Société de pathologie comparée (10), ont étudié la question, sont arrivés à une conclusion identique. Cette fixité justifie l'importance des mesures strictes de contrôle. Les donneurs doivent être vérifiés ; les sérums étalons doivent être fréquemment renouvelés. Il serait à souhaiter qu'une réglementation précise interdît la vente de ces sérums non vérifiés ou trop anciens (Tzanck).

Mais, à côté de ces accidents dus à l'incompatibilité sanguine, l'attention a été récemment à nouveau attirée sur certains phénomènes de choc colloïdoclasique, attribués à une intolérance plasmatique du receveur. Le professeur Bogdanof, directeur de l'Institut de transfusion de Moscou, est mort ainsi dans des conditions dramatiques, quelques heures après avoir reçu 100 centimètres cubes de sang d'un sujet de même groupe que lui (Vlados) (11). Leur prophylaxie est difficile, et comme le remarque R. Benda (12), l'absence de tout signe avant-coureur est frappante. Sans doute convient-il d'éliminer les receveurs à sang instable, mais il est souvent difficile de les reconnaître et la main peut être forcée par une indication absolue.

Il y a aussi intérêt à éliminer comme donneurs les sujets ayant reçu antérieurement des injections de sérum. Peut-être, comme Meyer et Stoll (13) le proposent, obtiendrait-on une désensibilisation, par un procédé dérivé de celui de Besredka, en injectant dans les veines du receveur 1cc,5 de sang du donneur, une heure avant la transfusion.

Les diverses techniques de la transfusion sanguine sont actuellement bien mises au point. Il ne semble

(1) Ch. Clavel, Essai critique sur les indications de la transfusion sanguine (*Lyon médical*, t. CLIII, n° 8, 25 février 1934).

(2) Étienne Chabrol, Marcel Cachin et Siguier, Les dangers de la transfusion du sang chez certains malades porteurs d'une splénomégalie chronique (*Soc. méd. hôp. Paris*, 13 juillet 1934). Discussion : Ch. Flandin, Cathala.

(3) Carnot, Caroli et Maison, Syphilis consécutive à une transfusion au cours d'une fièvre typhoïde (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 mars 1934).

(4) Marcel Pinard, Syphilis et paludisme après transfusion (*Soc. méd. hôp. Paris*, 9 mars 1934).

(5) A. Tzanck et Liège, Transmission des maladies infectieuses au cours de la transfusion sanguine (donneurs occasionnels et donneurs réguliers) (*Soc. méd. hôp. Paris*, 9 mars 1934).

(6) P. Harvier, de Brun et Lafitte, Paludisme après transfusion (*Soc. méd. hôp. Paris*, 9 mars 1934).

(7) P. Émile-Weil, Discussion de la communication d'Harvier.

(8) Tzanck et Jube, Transmission de maladies infectieuses au cours de la transfusion sanguine malgré l'usage d'instrumentation indirecte (*Ibid.*, 9 mars 1934).

(9) Tzanck et Martineau, Un cas de transmission de septicémie du receveur au donneur (*Ibid.*, 9 mars 1934).

(10) *Réunion annuelle de la Société de Pathologie comparée*, 1934.

(11) Ch. Vlados et J. Meerson, Les réactions graves et les complications mortelles consécutives à la transfusion du sang (*Le Sang*, 1935, n° 4).

(12) P. Benda, A propos des sujets à sang instable (*B. et M. Soc. med. hôp. Paris*, 1934, p. 1582).

(13) Meyer et Stoll, *Strasbourg médical*, 1935.

pas qu'aucune d'entre elles mette particulièrement à l'abri des incidents. Les avantages et les inconvénients du citrate de soude continuent à être discutés. R. Bonnard (1) les rappelle dans une très bonne revue générale. Les auteurs russes recommandent la transfusion de sang conservé dans un sérum spécial I. H. T. (Vlados) (2). Ils estiment que la méthode permet de réduire le nombre des accidents. Les statistiques apportées n'entraînent pas la conviction, mais le procédé, pour sa commodité, mérite d'être retenu. L'étude des éléments figurés de ce sang conservé a d'ailleurs permis d'intéressantes constatations biologiques.

Ainsi réglementée, strictement limitée dans ses indications et cessant d'être la thérapeutique à tout faire, appliquée à tous les agonisants, la transfusion permet d'obtenir de très remarquables résultats, de sauver de nombreuses vies humaines. A la séance consacrée à la transfusion sanguine d'urgence par la Société de médecine du Bas-Rhin (3), le 12 janvier dernier, Canuyt, Jeanbrau, Reeb, Leriche et Fontaine ont bien précisé et les modalités d'application de la transfusion et les nombreux succès qu'elle a à son actif.

SUR UN CAS DE MALADIE DE HODGKIN A PRÉDOMINANCE ILIAQUE CHEZ UN TUBERCULEUX PULMONAIRE

PAR

M. BREUIL et **M.-R. SIMON**
Médecin principal — Médecin de 1re classe
de la Marine.

Les rapports de la maladie de Hodgkin et de la tuberculose pulmonaire ont été à nouveau discutés au dernier Congrès national de la tuberculose. Tous les auteurs qui se sont intéressés à cette question ont été d'accord pour admettre qu'il y avait souvent coïncidence entre les deux affections. Mais de quelle nature est le lien qui les unit ?

Les recherches récentes de laboratoire n'ont pas permis de conclure définitivement sur ce point. La présence de bacilles de Koch dans les ganglions de la maladie de Hodgkin n'a pas été admise par tous. On a recherché, par la suite, dans ces ganglions, le virus filtrant tuberculeux. Et, là encore, les résultats obtenus ont été contradictoires. Alors que certains auteurs disent avoir décelé des éléments filtrables, d'autres aboutissent à des conclusions opposées.

De toutes ces discussions, il subsiste une chose certaine. C'est que la tuberculose et la maladie de Hodgkin coïncident souvent chez un même sujet. Y a-t-il association ou intrication ? La lymphogranulomatose maligne est-elle de nature tuberculeuse ? C'est ce qu'il est impossible de dire actuellement. Peut-être des recherches futures aboutiront-elles ?

Un autre point intéressant, concernant la maladie de Hodgkin, est le polymorphisme de ses manifestations cliniques. Les signes, que l'on est habitué à considérer comme caractéristiques, manquent fréquemment. Aussi le diagnostic en est-il particulièrement difficile, surtout à la période de début. En effet, cette période montre le plus souvent des formes localisées, intéressant la rate ou quelques amas ganglionnaires, bien délimités. De plus, certaines manifestations du début sont encore plus atypiques ; ce sont les manifestations osseuses, cutanées, pleurales, qui ont été signalées par différents auteurs.

Nous avons observé un cas de maladie de Hodgkin, à prédominance iliaque, chez un tuberculeux pulmonaire, et cette observation nous semble particulièrement intéressante, à ces différents points de vue.

OBSERVATION. — Le matelot timonier D..., âgé de vingt-trois ans, entre à l'hôpital maritime de Cherbourg, le 5 octobre 1934, avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Il nous vient, évacué de l'hôpital militaire de Dunkerque, où il est entré le 4 septembre 1934, en observation.

A cet hôpital, le malade, au début, s'est présenté uniquement comme un fébrile. L'état fébrile a persisté en plateau pendant douze jours, sans qu'il ait été possible de trouver une localisation organique nette. Seul, le sommet gauche, où la respiration était soufflante, diminuée et de timbre rude, se montrait un peu suspect.

Hémoculture, pratiquée le douzième jour : négative. Séro-diagnostic (TAB et mélitococcie) négatif.

Le 14 septembre, chute brusque de la température et disparition de tout phénomène fonctionnel, subjectif et général. Mais, le 19 septembre, présence de bacilles de Koch dans l'expectoration.

Le 4 octobre, ce matelot est donc évacué sur l'hôpital de Cherbourg, ayant fait, semble-t-il, un épisode fébrile initial, d'allure typho-bacillaire, accompagné d'une localisation tuberculeuse sur le sommet gauche.

ANTÉCÉDENTS. — Grippe du 22 au 24 janvier 1931. En juillet 1933, adénite inguinale gauche, pour laquelle D... est hospitalisé à l'hôpital maritime de Brest. En observation à cet hôpital, il est traité par les rayons ultra-violets. Le 9 août, extirpation d'une masse gan-

(1) R. BONNARD, Le citrate de soude en pathologie (*Le Sang*, 1934, n° 9).

(2) CH. VLADOS, La transfusion du sang conservé au moyen du sérum I. H. T. Étude clinique (*Le Sang*, t. VIII, n° 7, 1934).

(3) Séance consacrée à la transfusion sanguine par la *Société du Bas-Rhin*, 12 janvier 1935 (*Strasbourg médical*, n° 4, février 1935).

glionnaire inguinale gauche. Mis alors en congé de convalescence.

Les examens divers effectués à Brest, à cette époque, ne donnent aucune indication particulière. Formule leucocytaire et numération globulaire normales. Liquide d'adénite inguinale ne présentant aucun élément microbien, ne donnant rien à la culture.

Examen anatomo-pathologique de la masse ganglionnaire extirpée le 9 août 1933 : « Ganglions volumineux collés les uns aux autres. Chaque ganglion présente un bouleversement structural assez marqué, quoiqu'on reconnaisse encore quelques follicules à centres clairs. Le parenchyme est formé par une nappe cellulaire d'éléments polymorphes, parmi lesquels on trouve, mêlés aux lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des cellules épithélioïdes multinucléées, parfois de petits abcès miscroscopiques. Lésions de périartérite et d'artérite. Conclusions : Lésions ressemblant à celles décrites dans la maladie de Nicolas et Favre » (16 août 1933).

Examen le 5 octobre 1934. — Sujet fatigué, pâle, présentant une température à 38°,6.

Toux fréquente. Expectoration peu abondante, surtout muqueuse.

Sueurs nocturnes. Pas de dyspnée.

Appareil pulmonaire: Thorax fortement amaigri. Amyotrophie des muscles sus-épineux.

A gauche, en arrière : submatité de la région sus-épineuse, avec diminution des vibrations vocales. A l'auscultation, dans cette région et dans l'espace omo-vertébral, diminution de l'intensité du murmure vésiculaire, qui est granuleux ; après la toux, quelques râles sous-crépitants discrets. Respiration normale à la base. En avant : submatité sous-claviculaire. Respiration rude.

A droite, en arrière et en avant : respiration sensiblement normale.

Appareil circulatoire : Bruits du cœur rapides, réguliers, premier bruit un peu claqué à la pointe. Pouls petit.

Tension artérielle (au Pachon-Gallavardin) :

Maxima	11,5
Minima	7
Indices	2,5

Appareil digestif : Conservation de l'appétit. Fonctions digestives normales.

Foie : non augmenté de volume, non douloureux, ne débordant pas le rebord costal.

Rate : percutable, dans ses limites normales.

L'attention est attirée vers la fosse iliaque gauche, où, au-dessus de la cicatrice opératoire d'adénite inguinocrurale, on note la présence d'une masse tumorale, probablement ganglionnaire, non douloureuse, débordant légèrement la ligne médiane. Cette masse tumorale, de la grosseur d'une tête de nouveau-né environ, adhère à la fosse iliaque. Elle n'est pas perceptible au toucher rectal. Il n'y a pas d'adénopathies dans les autres régions.

La radiographie du bassin montre un squelette du bassin intact.

Examen radiographique pulmonaire (11 octobre). — A droite : sommet clair, hile accentué avec arborisations vers le sommet et vers la base. Légère exagération de la trame bronchique. Base claire. Diaphragme normal.

A gauche : sommet mal ventilé et tacheté, zone de condensation avec deux petites taches plus claires en son centre, sous la clavicule, côté externe. Petites marbures sous la clavicule, partie interne. Hile accentué avec arborisations vers le sommet et vers la base. Base claire. Diaphragme normal.

Examen bactériologique des crachats : négatif (9 octobre).

Vernes-résorcine : 134.

Formule leucocytaire et numération globulaire (9 octobre) :

Globules rouges	3 348 000	
Globules blancs	10 750	
Polynucléaires neutrophiles	57	p. 100
Mononucléaires	13	—
Lymphocytes	30	—

Évolution. — Après cinq jours de fièvre, la température tombe le 10 octobre à 36°,6, reste quatre jours stationnaire, puis, à partir du 14, on note un léger mouvement fébrile vespéral (entre 37°,5 et 38°).

L'analyse des urines montre une urobilinurie légère et un coefficient de Maillard égal à 0,06.

Un nouvel examen de sang (le 19 octobre) montre que l'anémie s'accentue :

Globules rouges	3 038 000
Globules blancs	8 187

Formule leucocytaire, à prédominance de polynucléaires (80 p. 100) sans éosinophiles.

Bacilloscopie toujours négative (15 octobre).

Vernes-résorcine : 109 (24 octobre).

A partir du 23 octobre, la température est revenue à la normale. L'état général semble s'être amélioré. Le teint est légèrement plus coloré. La masse iliaque n'évolue point. Les mêmes signes que précédemment sont constatés à l'examen pulmonaire. Le malade suit un traitement aux extraits hépatiques.

Cependant, le 30 octobre, la numération globulaire donne des résultats analogues au résultat précédent :

Globules rouges	3 007 000	
Globules blancs	10 652	
Polynucléaires neutrophiles	43	p. 100
Éésinophiles	2	—
Mononucléaires	14	—
Lymphocytes	40	—
Métamyélocytes	1	—

Les crachats qui avaient été inoculés au cobaye le 15 octobre donnent le 5 novembre un résultat positif. Poumons quelque peu congestionnés. Ganglion inguinal renfermant de nombreux bacilles de Koch.

Cependant le malade maigrit fortement : alors qu'il pesait 57 kilogrammes à son entrée à l'hôpital (8 octobre), le 14 novembre, il pèse $51^{kg},500$.

12 novembre : numération globulaire, analogue à la précédente.

Formule leucocytaire montrant 3 p. 100 d'éosinophiles.

A partir du 9 novembre, la fièvre revient tous les soirs au-dessus de 38°. Des épistaxis font leur apparition. Poussée thermique qui dure une dizaine de jours. Depuis le 18 novembre jusqu'au 29 novembre, la température ne dépasse pas 37°,5 le soir. L'état général semble s'améliorer légèrement.

28 novembre, numération globulaire :

Globules rouges	3 658 000
Globules blancs	11 875

Taux d'hémoglobine : 95 au Tallqvist.

Polynucléaires neutrophiles...	53	p. 100
Basophiles....................	1	—
Mononucléaires................	26	—
Lymphocytes...................	20	—

Vernes-résorcine : 45.

A partir du 5 décembre, nouvelle poussée fébrile (entre 38° et 39°,5). L'état général périclite. Urines très fortement chargées, peu abondantes (600 centimètres cubes), présentant de l'urobiline, des sels et des pigments biliaires.

Teint très pâle, presque blanc d'ivoire.

Le malade est de plus en plus pâle et décède, cachectique, le 21 décembre 1934.

Autopsie. — Par une incision à cheval sur la tumeur, on découvre une masse ganglionnaire iliaque débordant de deux centimètres la ligne médiane. Cette masse est constituée par de gros ganglions, sans périadénite, et qu'on clive très facilement. Le plus gros est de la dimension d'une orange. Il est prélevé en vue d'un examen anatomo-pathologique.

Il existe en outre de nombreux ganglions plus petits, ayant les mêmes caractères que ce dernier.

On les suit sur toute la hauteur de la cavité abdominale, tout le long de l'aorte, et ils soulèvent le pancréas.

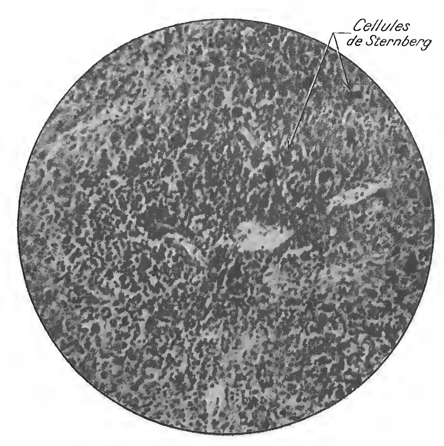


Fig. 1.

Tachycardie : bruits du cœur sourds et réguliers. Pas de souffle.

La masse ganglionnaire est stationnaire.

Les signes pulmonaires n'évoluent pas.

Le 12 décembre, numération globulaire :

Globules rouges............	1 891 000
Globules blancs............	12 500

Taux d'hémoglobine : 70 au Tallqvist.

Polynucléaires neutrophiles...	73	p. 100
Mononucléaires................	8	—
Lymphocytes	18	—
Formes de passage.............	1	—

Ces ganglions, au toucher, sont mous et donnent une sensation de fausse fluctuation.

A la coupe, on voit qu'ils ne présentent ni pus, ni masses caséeuses. Ils sont constitués par du tissu blanchâtre, mou et lardacé.

Pas d'ascite. Pas de granulations péritonéales.

Rate : de consistance ferme, augmentée de volume (poids : 360 grammes), rouge violacé, ne présentant pas de bosselures. A la section, présence de petits nodules blanchâtres, de volume variable (grain de chènevis à petit pois), donnant l'aspect de rate porphyre.

Foie : ne semblant pas augmenté de volume. Pâle, de teinte jaune.

Malheureusement, pour des raisons indépendantes de notre volonté, l'autopsie complète n'a pu être pratiquée.

Examen histo-pathologique. — Foie : dégénéres-

cence graisseuse très accusée, sans lésions tuberculeuses nodulaires ou folliculaires spécifiques.

Estomac : fond, pas de lésions décelables.

Moelle osseuse : aspect adipeux.

Rate et ganglions : présentent une contexture identique, caractérisée par un bouleversement architectural de la structure normale, avec processus de sclérose dense, larges bandes de collagène avec épaississement de la trame réticulaire, limitant des plages remplies d'éléments cellulaires de polymorphisme frappant, avec parfois des îlots de nécrose déshabités, à tel point que le diagnostic différentiel des deux organes est difficile. On a ainsi, à un examen microscopique des coupes, un aspect en « tranche cèle des cellules de type Sternberg, assez nombreuses, parfois même, surtout dans la rate, groupées en amas, de taille variable, quelques-unes très volumineuses, avec acidophilie nucléaire de dégénérescence, à noyaux bourgeonnants, ou multiples en fer à cheval, en couronne, sans mitoses apparentes, à protoplasma acidophile.

Dans la rate, on remarque particulièrement une sclérose péri-artérielle des artères folliculaires, avec de rares amas denses de lymphocytes. Les sinus médullaires sont dilatés, en certains points complètement déshabités.

Les capillaires sclérosés, dilatés, présentent un endothélium œdématié, avec périvascularite

GANGLIONS. — En particulier, la capsule est épaissie.

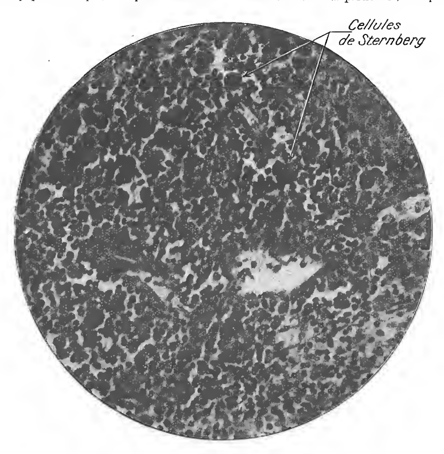


Fig. 2.

de saucisson » ou « porphyre » nettement caractéristique.

D'une façon générale : ces îlots cellulaires contiennent, disposés sans ordre, parfois groupés en amas denses, ou éparpillés entre les travées fibreuses, de rares lymphocytes, mais surtout des cellules réticulaires ou endothélioïdes, plus ou moins dégénérées, abondantes, prédominantes, des macrophages, riches en pigment ocre, en rapport avec le processus de déglobulisation du malade, enserrés par des bandes onduleuses de collagène. On y trouve aussi des fibroblastes, surtout des plasmocytes, les uns petits, les autres volumineux, éosinophiles, ces derniers groupés en amas, surtout dans la rate. Peu de polynucléaires neutrophiles, très éparpillés, en particulier de très rares polynucléaires éosinophiles, malgré les différentes techniques de coloration employées. Mais on dé-

On ne distingue plus ni follicules, ni sinus. Les lymphocytes y sont également rares.

Nous avons précédemment noté qu'une biopsie faite en août 1933 avait fait porter un diagnostic de poradénite, mais nous ne retrouvons actuellement dans le ganglion nullement ces foyers d'abcès miliaires, nécrosés au centre, mêlés de polynucléaires à noyaux désagrégés, fermant les « corps de Favre » entourés de cellules épithélioïdes petites en palissade, mêlés de cellules géantes, caractéristiques de cette affection, de diagnostic d'ailleurs délicat au début. Mais la marche de l'affection a certainement modifié l'aspect primitif des lésions.

Nous concluons donc à une lymphogranulomatose pour les raisons suivantes :

Absence de toute lésion tuberculeuse spécifique;

Constat des cellules de Sternberg, de l'envahissement

par le tissu de sclérose, du polymorphisme cytologique, de l'abondance des cellules réticulo-endothéliales, des lésions de périvascularite ;

Identité d'aspect des lésions spléniques et ganglionnaires ;

Malgré la rareté des polynucléaires éosinophiles (dont la présence et l'abondance n'est d'ailleurs pas de stricte observance) et peut-être compensée par l'abondance des plasmocytes éosinophiles.

Les clichés ci-joints, dus à la compétence de M. le médecin principal de la Marine Paponnet, illustrent nos conclusions.

En 1 et 2, analogie de structure entre rate et ganglions.

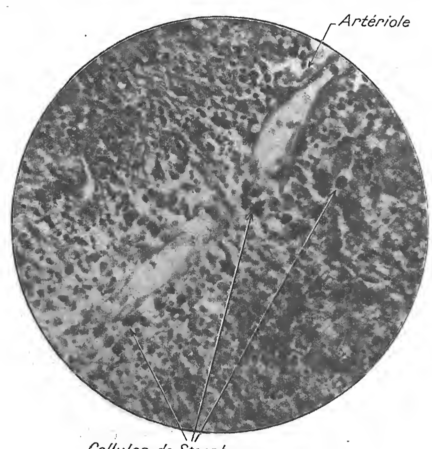


Fig. 3.

En 4 (rate), à des grossissements différents, on voit la trame collagène épaissie, le polymorphisme cellulaire, l'abondance des cellules de Sternberg.

Le diagnostic de maladie de Hodgkin a été ainsi nettement établi par l'examen anatomo-pathologique. Il est certain qu'au point de vue clinique quelques éléments importants de ce diagnostic manquaient.

Si nous reprenons les signes cliniques, tels qu'ils ont été décrits dans le remarquable article de Bonnel (1), nous voyons que les signes cardinaux de la période d'état sont : les adénopathies, la splénomégalie, la fièvre et les modifications de l'état général, le prurit et les manifestations cutanées, le syndrome hématologique.

Or notre malade présentait une adénopathie, cliniquement limitée à la fosse iliaque gauche, sans ramollissement, sans tendance à la suppuration. La localisation iliaque prédominante de la maladie de Hodgkin a été signalée par quelques auteurs, entre autres dans une observation de Lévy, Jausion et Grandclaude (2), observation qui présente un certain nombre de caractères analogues à celle que nous présentons, en dehors de la tuberculose pulmonaire concomitante.

La splénomégalie était assez modérée, et n'avait pas été cliniquement décelée.

(1) BONNEL, La maladie de Hodgkin ou lymphogranulomatose maligne (*Archives de médecine militaire*, janvier 1933).

(2) LÉVY, JAUSION et GRANDCLAUDE, Sur un cas de maladie de Hodgkin à caractères atypiques (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 16 juillet 1925).

La courbe thermique présentait des ondulations assez nettes, caractère qui pouvait être en faveur de la maladie de Hodgkin, mais qui pouvait être aussi mis sur le compte de la tuberculose pulmonaire, bien que, cependant, les signes pulmonaires, peu évolutifs, ne pouvaient les expliquer entièrement.

Absence de prurit et de manifestations cutanées.

Quant à la formule hématologique, elle présentait un premier caractère net : anémie accentuée, avec poussées de déglobulisation, en rapport avec les poussées thermiques. Cette anémie à type per-

Le second caractère des formules hématologiques successives est l'absence de réactions particulières des globules blancs. Formule leucocytaire sensiblement normale. Pas d'hyperleucocytose accentuée. Pas de polynucléose. Enfin, pas d'éosinophilie appréciable. Le pourcentage d'éosinophiles le plus élevé est de 3 p. 100.

Ainsi donc, un grand nombre des caractéristiques cliniques de la maladie de Hodgkin faisait défaut.

Le lymphosarcome était à éliminer en premier lieu, par suite de sa tendance rapidement envahissante.

En second lieu, on pouvait éliminer le granu-

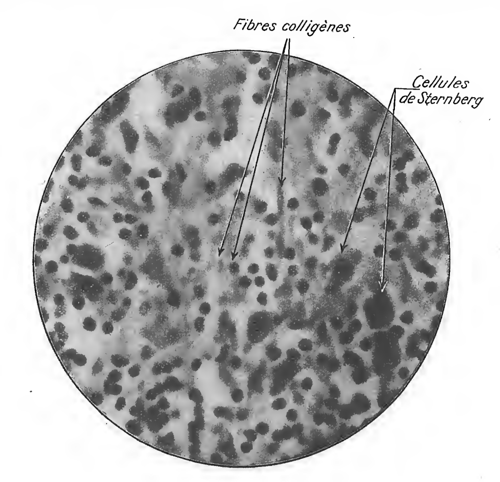


Fig. 4.

nicieux n'a pas souvent été rencontrée dans la maladie de Hodgkin. Cependant l'observation, mentionnée précédemment, de Lévy, Jausion et Grandclaude en est un exemple analogue au nôtre. Une autre observation de Mondon et Duliscouet (1) montre une atteinte semblable des globules rouges.

lome inguinal de Nicolas et Favre, malgré l'examen biopsique pratiqué à Brest. Car le début de la maladie pouvant être fixé au milieu de 1933, l'évolution de ces ganglions vers la suppuration aurait eu lieu, lorsque nous avons vu ce malade, et on aurait trouvé une masse ramollie et fistulisée par endroits.

(1) MONDON et DULISCOUET, Cas de maladie de Hodgkin à prédominance splénique (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 2 décembre 1929, et *Archives de médecine navale*, décembre 1929).

Que restait-il donc à envisager ?

La tuberculose hypertrophique ganglionnaire, qui est d'ailleurs surtout à prédominance cervicale ;

La lymphadénose aleucémique qui, comme le dit Bonnel, « peut reproduire dans son ensemble le tableau clinique de la lymphogranulomatose ». En faveur de cette affection, on pouvait noter l'absence de réaction notable des leucocytes et l'absence de prurit ;

Enfin la maladie de Hodgkin.

Nous avons hésité longuement devant ces différents diagnostics. Et, somme toute, ce n'est qu'après la biopsie que nous avons pu avoir un diagnostic certain.

Mais ce malade, atteint de maladie de Hodgkin atypique à prédominance iliaque, présentait un autre intérêt. A cette maladie de Hodgkin, qui, semble-t-il, avait débuté plus d'un an auparavant, se trouvait associée une tuberculose pulmonaire, qui n'avait fait son apparition que beaucoup plus tard. A l'hôpital de Brest, malgré ses ganglions inguino-cruraux, ce matelot présentait un excellent état général, et, à ce moment, il n'avait aucun signe suspect du côté de l'appareil pulmonaire puisque, après sa sortie de cet hôpital, il a pu embarquer et reprendre sa vie de marin.

Sans doute est-il difficile de dire quelle est la première affection dont a été atteint ce malade, mais il est permis de supposer que la maladie de Hodgkin a été la première en date.

Il est d'ailleurs de conception ancienne que la maladie de Hodgkin fasse le lit de la tuberculose. Caussade (1) a pu dire qu' « il est évident que la lymphogranulomatose maligne se complique de tuberculose ». Et notre observation semble nettement en faveur de cette opinion, qui est celle aussi de Bezançon. Au dernier Congrès national de la tuberculose, Bezançon dit en effet qu'il a trouvé trois fois sur six l'association de tuberculose et de lymphogranulomatose maligne, et considère que la tuberculose n'est là qu'à titre d'infection secondaire ou associée (2).

Mais il faut noter que, dans notre cas, la tuberculose n'a pas pris la forme aiguë que l'on trouve dans un grand nombre d'observations citées par Laubry et Marchal (3). En effet, notre malade a présenté des signes cliniques pulmonaires peu évolutifs, et il n'y avait pas de granulations dans les organes vus à l'autopsie.

Nous n'avons pas constaté, dans les examens anatomo-pathologiques, d'intrication des lésions tuberculeuses et des lésions lymphogranulomateuses, ainsi que l'avaient trouvé Bezançon, Weissmann-Netter, Oumansky et Delarue (4), Codvelle (5), et il semble que, jusqu'au bout, les deux affections aient gardé une indépendance relative : tuberculose pulmonaire peu évolutive d'une part, maladie de Hodgkin avec forte anémie progressive, qui a emporté le malade, d'autre part.

Nous n'avons pas pratiqué l'inoculation au cobaye, ni l'ensemencement sur milieu de Lœwenstein du produit d'une biopsie, ainsi que l'ont fait de nombreux expérimentateurs, entre autres Sabrazès, Le Chuiton et Mauzé (6).

Cette expérience aurait été d'un intérêt relatif.

Dans un cas comme le nôtre, où l'association de la tuberculose et de la maladie de Hodgkin s'est montrée évidente, la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants dans les ganglions n'aurait pas permis de conclure fermement sur cette question de la pathogénie tuberculeuse de la maladie de Hodgkin.

(1) CAUSSADE, Lymphogranulomatose maligne et tuberculose (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 21 juillet 1930).

(2) *Congrès national de la tuberculose* (*Presse médicale*, 4 mai 1935).

(3) LAUBRY et MARCHAL, Maladie de Hodgkin et tuberculose (*Presse médicale*, 14 septembre 1932).

(4) BEZANÇON, WEISSMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE, Contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose maligne (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 23 juin 1930).

(5) CODVELLE, Maladie de Hodgkin et tuberculose miliaire associées (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 14 juillet 1930).

(6) SABRAZÈS, LE CHUITON et MAUZÉ, Lymphogranulomatose maligne et virus filtrant tuberculeux (*Archives de médecine navale*, juin 1934).

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DU PROFESSEUR D. OLMER
ET DU LABORATOIRE DU PROFESSEUR CORNIL

REMARQUES SUR LES ANÉMIES SPLÉNIQUES ET LEUR RETENTISSEMENT HÉPATIQUE

PAR

Jean OLMER et **Jean-E. PAILLAS**
Médecin des hôpitaux — Interne des hôpitaux
de Marseille.

Le vieux terme d'anémie splénique créé par Gretsel est un peu tombé en désuétude. Il mérite néanmoins, pensons-nous, d'être conservé, à condition d'en fixer les limites (1). La coexistence en effet chez le même sujet d'une grosse rate avec une anémie plus ou moins importante ne suffit pas à justifier ce diagnostic. Il faut réserver cette appellation aux cas où la splénomégalie, indépendante de toute infection spécifique ou d'une parasitose connue et décelable, non seulement accompagne mais *conditionne* une anémie sans réaction myéloïde ou lymphoïde marquée et sans diminution de la résistance globulaire.

Les différents termes de cette définition permettent d'éliminer du cadre des anémies spléniques un certain nombre de variétés nosologiques. La notion d'une infection spécifique en exclut la syphilis et la tuberculose splénique de même que l'absence d'une parasitose connue et décelable en retranche le paludisme, le kala-azar et le kyste hydatique.

L'absence de réaction myéloïde ou lymphoïde marquée plaide contre l'hypothèse de ces anémies avec myélémie décrites chez l'enfant par von Jacks-Luzet, mais qui se rencontrent également chez l'adulte, ou des anémies avec lymphocytémie, plus rares. Quant à l'absence de diminution de la résistance globulaire chez de tels malades, elle permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'ictère hémolytique.

Enfin, un des éléments essentiels de la définition réside dans le fait que la splénomégalie tient sous sa dépendance l'anémie des sujets : l'ablation de la rate, en effet, est la condition nécessaire et suffisante à l'arrêt de la déglobulisation.

Ainsi défini, ce groupe des anémies spléniques répond à une réelle entité clinique, et la sanction thérapeutique qu'il comporte mérite son isolement. Il n'en reste pas moins qu'il conserve encore des points obscurs. Tout d'abord du point de vue étiologique : constitue-t-il une maladie véritable ou un syndrome que des causes diverses, souvent difficiles à découvrir, mais dans le fond banales, viennent réaliser ? C'est là une question encore très controversée et à laquelle il est impossible de répondre. Et d'ailleurs, même si on admet sa spécificité, il faut reconnaître que ses lésions anatomiques ne sont pas univoques, et il est classique d'en connaître deux grands types anatomiques : le premier, décrit par Banti sous le nom de fibro-adénie, est caractérisé par l'épaississement homogène ou légèrement fibrillaire des faisceaux du réticulum qui aboutit à la sclérose fibreuse. Cette sclérose détermine une raréfaction des éléments blancs des follicules, qui disparaissent au centre, où l'on ne constate plus autour de l'artère qu'une large zone de tissu conjonctif d'aspect parfois hyalin.

A la périphérie, les éléments lymphatiques se logent dans des mailles conjonctives qui vont se continuer avec le tissu fibreux de la pulpe. En effet, le réticulum de la pulpe est épaissi et fibreux, circonscrivant des logettes où se rencontrent les éléments habituels de la pulpe, mais raréfiés. Il n'y a pas de dilatation des sinus, pas de congestion des cordons, pas de réaction macrophagique.

Mais également cette maladie de Banti se distingue par l'existence et l'importance des lésions hépatiques, décelables par l'examen histologique lors de biopsies précoces qui montrent déjà dans les espaces portes la présence de tissu de sclérose peu dense, pauvre en fibroblastes et en cellules, avec une réaction de l'endothélium des capillaires radiés, sans lésion du parenchyme hépatique. Ces lésions, sans traduction clinique au début, finissent par aboutir à la production d'une cirrhose ascitique, atrophique, avec syndrome d'hypertension portale au complet, qui marque le troisième stade de la maladie.

Ces lésions anatomiques sont distinctes de celles qu'on observe dans la deuxième variété d'anémie splénique que l'on a isolée et qui porte le nom d'anémie splénique hémolytique. Ici, l'évolution ne se fait pas vers l'installation d'une cirrhose ascitique, mais les malades non traités succombent aux progrès de leur anémie. C'est qu'en effet, les lésions hépatiques font défaut dans l'anémie splénique hémolytique, et d'autre part les lésions spléniques diffèrent de celles rencontrées dans la maladie de Banti : il n'existe pas en effet de fibro-adénie, mais les cordons de Billroth sont élargis

(1) JEAN OLMER, Les anémies spléniques de l'adulte, *Actualités médico-chirurgicales*, 2e série. Masson, édit., 1932.

et hypertrophiés et présentent, en plus d'un léger degré d'épaississement de leur trame connective, une surcharge de macrophages pigmentaires très remarquables : de grandes cellules à noyau clair ont leur protoplasma bourré d'hématies et de pigments hématiques. Dans d'autres cas, on trouve surtout une multiplication des noyaux de macrophages à noyau clair chargés de débris hématiques; leur endothélium peut présenter des signes d'activité macrophagique (Aubertin).

Or il nous a été donné d'observer un cas qui prouve que cette distinction anatomique et évolutive entre les deux variétés d'anémie splénique n'est pas absolue.

Mme Sev... Catherine, quarante-quatre ans, entre à l'Hôtel-Dieu, salle Tricon, le 20 décembre 1934 pour asthénie et amaigrissement. Le début, très progressif, n'aurait été apparent que vers la fin du mois de novembre. Les premières manifestations ont consisté en frissons, asthénie et algies lombaires, qui en imposèrent pour une grippe, d'autant plus que la malade toussait et crachait à ce moment. Une semaine avant l'entrée, des règles abondantes se sont établies, qui ont duré quatre jours. La malade a toujours été bien réglée, bien que les pertes fussent très abondantes. Au mois d'octobre cependant elle avait été réglée deux fois. Des épistaxis fréquentes venaient compléter ce tableau hémorragique discret.

Actuellement, la malade ressent une très grande faiblesse, des céphalées et des étourdissements continuels. L'anorexie est profonde. Les selles sont normales et bien rythmées. Les urines, de quantité réduite, hautes en couleur, ne renferment ni sucre, ni albumine.

Depuis huit ans, la malade aurait commencé à maigrir, mais davantage cette dernière année.

L'étude des antécédents personnels renseigne sur l'existence de cinq grossesses antérieures, toutes pénibles ; la dernière, en particulier, s'était accompagnée d'un syndrome digestif si intense qu'après l'accouchement un examen radioscopique a été jugé nécessaire. Celui-ci a prouvé l'existence d'une ptose gastrique et le port d'une ceinture de soutien a été conseillée, en même temps qu'un traitement par la viande et le foie crus était institué.

Au cours de cet examen médical effectué en 1928, il avait été en outre constaté une splénomégalie très importante, « la rate étant au moins triplée de volume ». Mais il n'avait pas été effectué d'examen hématologique.

Il n'existe ni éthylisme, ni séjour aux colonies qui puisse faire suspecter une imprégnation palustre.

Parmi les cinq enfants, un est mort entaché de tuberculose, les quatre autres sont vivants, mais tousseurs et cracheurs. Le mari est également suspect à ce point de vue.

L'examen nous met en présence d'une femme légèrement amaigrie, au teint très pâle, aux muqueuses décolorées. Il n'y a ni ecchymoses, ni pétéchies. L'haleine a une odeur fade, la mâchoire supérieure est privée de toutes ses dents, et la malade porte un dentier. La température est à 38°.

L'examen de l'appareil respiratoire ne révèle aucun phénomène pathologique, sinon une légère douleur à la pression de la partie inférieure de l'hémithorax droit. Le cœur ne paraît pas augmenté de volume ; il existe un léger éréthisme et un souffle méso-cardiaque systolique ne se propageant pas ; le pouls bat 80 fois par minute.

Le foie ne déborde pas le rebord costal.

La rate, très volumineuse, déborde le rebord des fausses côtes de 5 travers de doigt. Elle est dure, homogène, mobile avec les mouvements respiratoires, hypertrophiée en crosse et dans le sens vertical.

Les champs ganglionnaires sont libres de toute adénopathie volumineuse ; on ne peut noter que quelques ganglions durs, très petits, roulants sous le doigt, situés dans le creux sus-claviculaire et les régions inguinales.

Le rein droit, ptosé, laisse palper son pôle inférieur.

Les membres supérieurs et inférieurs n'offrent aucune particularité, mais les tissus périmalléolaires sont légèrement œdématiés.

Les pupilles égales, régulières et contractiles réagissent à la lumière et à l'accommodation. Les réflexes tendineux sont égaux et normaux, le cutané plantaire se fait en flexion.

Le toucher vaginal permet de percevoir un col normal et un utérus en rétroversion facilement réductible.

Divers examens sont pratiqués chez cette malade. L'injection intramusculaire d'un milligramme d'adrénaline fait diminuer le volume splénique de 2 centimètres dans toutes ses dimensions. Le signe du lacet est négatif, le temps de saignement de dix minutes. Le temps de coagulation : petit tube, quinze minutes ; moyen tube, cinq minutes ; gros tube, vingt minutes.

Le caillot est rétractile dans les trois tubes.

Dans le sang, la réaction de Bordet-Wassermann est négative.

La numération globulaire et la formule leucocytaire montrent :

Globules rouges, 1 825 000 ;

Globules blancs, 2 100 ;

Taux d'hémoglobine, 40 p. 100 ;

Valeur globulaire, 1,09.

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophile et hématies à granulations basophiles ; 4 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

Polynucléaires neutrophiles, 56 p. 100.

Polynucléaires éosinophiles, 3 p. 100.

Lymphocytes, 38 p. 100.

Monocytes, 1 p. 100.

Résistance globulaire : l'hémolyse commence dans une solution à 5 p. 100. Cholestérinémie, $1^{gr},35$.

Tubage gastrique : liquide jaune, *p*H 8 ; après histamine acide libre, 0 ; acidité totale, 0,40.

Dans les selles, ni œufs, ni kystes, ni parasites.

Un examen radiologique pratiqué montre en scopie un transit normal. L'estomac est ptosé, atteignant en bas le promontoire, mais s'évacuant normalement, sans accident de contours visible.

Une radiographie confirme l'aspect normal du tube digestif, à part la ptose gastrique.

On institue alors un traitement intensif par extraits hépatiques buvables et injectables ; trois semaines après, le chiffre des globules rouges avait encore diminué : 1 100 000.

On pratique alors de petites transfusions hebdomadaires de 150 à 200 centimètres cubes, dont les premières étaient mal supportées, mais qui finissent par n'entraîner que des malaises légers à mesure que l'état général s'améliorait. On abandonnait en même temps l'hépatothérapie pour la remplacer par l'ingestion de poudre d'estomac de porc, associée à l'ingestion de viande et d'acide chlorhydrique, suivant la méthode de Castle.

Transfusions et méthode de Castle améliorent considérablement la malade, ainsi qu'on peut le constater sur le tableau ci-contre, qui reproduit le détail des multiples numérations et formules effectuées.

Le poids, qui était de 49 kilogrammes à l'entrée, s'élevait à 59 kilogrammes trois mois après.

Un splénogramme est affectué le 16 février ; il montre : polynucléaires éosinophiles, 3 p. 100 ; neutrophiles, 11 p. 100 ; lymphocytes, 72 p. 100 ; histiocytes, 12 p. 100 ; myélocytes, 20 p. 100 ; hématies nucléées, 20 p. 100 leucocytes.

Au début d'avril 1935, on juge que l'état général est satisfaisant pour permettre une splénectomie qui est pratiquée le 8 avril 1935 par le Dr de Vernejoul. La rate pesait 480 grammes et ne présentait macroscopiquement rien à signaler. Les suites opératoires sont bonnes. On voit peu à peu l'état général s'améliorer, la pâleur des téguments et des muqueuses disparaît, l'appétit est excellent. La reglobulisation s'accentue progressivement. Et le 17 mai, jour où cette malade quittait l'hôpital complètement guérie, un mois et neuf jours après sa splénectomie, elle avait dans son sang 5 600 000 globules rouges par millimètre cube. Nous l'avons revue le 25 juillet : elle a considérablement engraissé, son état général est excellent, sa numération globulaire et sa formule leucocytaire sont normales.

général et de l'anémie et permet de pratiquer une splénectomie qui entraîne une guérison rapide.

Nous ne discuterons pas longuement à propos de cette observation les diagnostics différentiels qui ont pu se présenter à notre esprit. Sans insister, disons que le chiffre normal de la résistance globulaire a permis d'éliminer un ictère hémolytique, que l'absence des réactions biologiques positives a écarté le kyste hydatique (ce qu'a confirmé l'intervention) ou le kala-azar (d'ailleurs une ponction de rate ne montra pas de parasites). Il n'y avait chez notre malade aucun antécédent palustre et nous ne pouvions rattacher à cette étiologie les symptômes présentés par cette malade, bien qu'Emile Weil ait montré récemment que le paludisme pouvait réaliser les manifestations spléniques les plus diverses et dont la nature n'était parfois démontrée que tardivement. Il ne pouvait s'agir d'une leucémie myéloïde en raison des caractères de la numération globulaire et de la formule leucocytaire, mais il ne pouvait s'agir non plus d'une myélose aleucémique

DATES.	GLOBULES rouges.	GLOBULES blancs.	POLYNUCLÉAIRES neutrophiles.	POLYNUCLÉAIRES éosinophiles.	LYMPHOCYTES.	MONOCYTES.	TAUX d'hémoglobine.	PLAQUETTES.	MYÉLOCYTES.	CELLULES d'irritation.	HÉMATIES nucléées.	ÉRYTHROBLASTES.	FORMES de transition.
22 déc. 1934	1 825 000	2 100	56	3	38	1	40 %	96 000					
27 déc. 1934	1 800 000												
7 janv. 1934 .... *Avant adrénaline*	1 100 000	2 100	59	3	33	1			1 %	3 % 2 %	6		
Après adrénaline ...	1 150 000	3 000	56	1	39			100 000	2 %		4 %		
24 janv. 1935			58	1	31				2		3 %	8	
2 février 1935	1 300 000	3 600			37	5	35 %	-	1		6 %		
25 février 1935	2 180 000	4 800	63	1	28	6							2
28 février 1935	3 560 000	4 800	67	0	22	8							3
9 mars 1935	3 760 000	6 000	57	2	32	7							2
19 mars 1935	4 000 000	9 000	62	4	25	9	70 %						
3 avril 1935	3 580 000	5 200	59	5	26	7							3
8 avril 1935	**Splénectomie.**												
9 avril 1935	3 060 000	6 800	69	2	24	4							1
10 mai 1935	3 300 000	15 600	88		8	4							
16 avril 1935	3 900 000	11 600	74		21	4		150 000					
25 avril 1935	3 840 000	9 600	74	1	23	2							
27 avril 1935	5 184 000	7 200	61	2	27	[illegible]		163 000					
4 mai 1935	4 312 000	3 900	51	4	42	3	80 %	355 000					
16 mai 1935	5 600 000	14 000	47	2	47	4	80 %	460 000					

Ainsi cette observation se résume facilement : une malade de quarante-quatre ans avait depuis huit ans une splénomégalie découverte fortuitement et qui ne déterminait aucun trouble, lorsque brusquement s'installent chez elle les signes d'une anémie grave rapidement progressive. Le traitement médical entraîne une amélioration de l'état

dont les splénogrammes nous auraient permis le diagnostic comme dans le cas récemment publié par P. Carnot, J. Caroli, et Busson.

Ainsi nous étions conduits à poser le diagnostic d'anémie splénique, et cette observation serait assez banale si certaines constatations ne nous paraissaient capables d'en relever l'intérêt. Tout

d'abord notons la très longue évolution latente de cette splénomégalie, sans aucun retentissement apparent sur l'état général. C'est au hasard d'un examen pratiqué à l'occasion de troubles digestifs provoqués par une ptose gastrique qu'elle fut révélée huit ans auparavant. Par la suite, cette malade ne subit aucun traitement spécial, et néanmoins c'est seulement un mois avant son entrée à l'hôpital que s'installèrent une asthénie et une anémie rapidement progressive. Cette longue période de latence est à signaler. Elle montre une fois de plus qu'une splénomégalie parfaitement tolérée peut devenir brusquement le point de départ d'accidents graves : hémorragies incoercibles ou anémie pernicieuse, de même qu'Emile Weil a montré qu'elle pouvait secondairement subir une transformation maligne .

Chez notre malade, seule l'anémie s'observa, en l'absence de tout incident hémorragique. Mais cette anémie fut d'emblée extrêmement grave puisque, au moment de l'entrée à l'hôpital, le nombre des globules rouges atteignait 1 825 000 par millimètre cube. Remarquons que l'hépatothérapie eut peu d'action sur cette anémie, puisque sous son influence, quinze jours après, non seulement le nombre des globules rouges n'avait pas augmenté, mais il s'était encore abaissé à 1 100 000. C'est alors que la malade fut soumise à l'ingestion d'extraits gastriques et à des transfusions sanguines répétées. Ce traitement fut plus efficace et, au bout de trois mois, le nombre des hématies dépassait 3 500 000 et l'état général était suffisamment bon pour permettre une splénectomie dont nous avons déjà dit les heureux résultats.

Nous voudrions maintenant insister sur les constatations histologiques faites dans le laboratoire du professeur Cornil sur la rate enlevée et sur le foie dont l'examen a été possible grâce à une biopsie.

L'examen de la **rate** a montré que l'ordination générale, folliculaire et interstitielle de l'organe était conservée dans son ensemble, mais les follicules sont de dimensions plus réduites que normalement.

I. Plusieurs types de follicules peuvent être décrits.

Dans le premier type, il existe un centre germinatif très développé ; il est constitué par de grandes cellules à protoplasma bien limité, faiblement basophile, à noyaux arrondis, dont la chromatine est plus ou moins foncée : des lymphoblastes ; mais surtout par des cellules plus ou moins allongées et anastomotiques, dont le protoplasma est parfois étoilé, dont certains noyaux se réunissent rarement dans une même limite cellulaire sous forme de cellules géantes. Ces figures giganto-cellulaires n'ont pas d'anomalie nucléaire, elles paraissent traduire l'hyperplasie réticulaire et ne ressemblent pas aux cellules de Sternberg types. Tout autour de ce centre germinatif parfois très volumineux, qui est le siège d'une réaction hyperplasique réticulo-lymphoblastique, se dispose une mince couronne de lymphocytes adultes à noyau très chromatique et à contours bien arrondis. La trame de ces follicules est constituée par de rares fibrilles collagènes.

Un deuxième type de follicule ne diffère du précédent que par un point particulier, à savoir que le centre folliculaire, très peu lymphoblastique, contient presque exclusivement des réticulocytes fixés, des monocytes libres et surtout un nombre considérable de globules rouges dont certains sont parfaitement conservés, dont d'autres sont inclus dans les grands macrophages, et dont certains ne se signalent enfin que par la présence de pigments déposés à l'intérieur de ceux-ci.

Le troisième type folliculaire enfin, d'allure normale, n'est constitué que par un amas de lymphocytes centré par une artériole.

Certaines des artérioles folliculaires, en particulier celles qui centrent les follicules réticulaires hyperplasiques, sont le siège d'un processus d'endartérite qui se traduit par l'étroitesse de la lumière et l'épaississement fibreux de la paroi vasculaire.

II. Dans les sinus, deux aspects sont remarquables : l'hyperplasie réticulaire et l'érythrophagie intense. La réticulose se traduit par l'abondance d'histiocytes de grande dimension aux contours plus ou moins anastomotiques et étoilés qui élaborent parfois par un de leurs pôles des fibres de collagène ; les cordons de Billroth sont gorgés de globules rouges intacts ou lysés. Des macrophages libres dans la lumière contiennent des débris d'érythrocytes et du pigment ocre, déposé en abondance aussi bien dans les hystiocytes fixes que dans les macrophages. Il existe en particulier de grandes cellules libres à contours parfaitement arrondis, à noyaux légèrement excentriques, bien colorés, qui possèdent les caractères des macrophages mais dont le protoplasma un peu nuageux, mais non granuleux, est coloré en rouge vif, et que l'on peut, semble-t-il, interpréter comme des macrophages ayant inclus des globules rouges non encore désintégrés.

En réumé, *les lésions spléniques sont constituées essentiellement par deux sortes de lésions : une hyperplasie réticulaire et surtout des figures extrêmement marquées d'érythrophagie*, répondant en

somme assez bien au type décrit sous le nom d'anémie splénique hémolytique.

Mais ce qui nous paraît surtout intéressant dans notre observation, ce sont les constatations faites au niveau du **foie** : ce qui frappe, en effet, c'est l'existence de *lésions scléreuses* occupant exclusivement les espaces portes. Cette sclérose limitée au voisinage immédiat des espaces de Kierman réalise le type de cirrhose insulaire au début. A un fort grossissement, on peut observer que cette sclérose est constituée par des fibroblastes extrêmement abondants qui élaborent parfois des fibrilles par leurs extrémités. En certains points ces îlots scléreux dépassent la limite de leurs lobules pour empiéter sur le lobule voisin, et réaliser un stade tout à fait initial de sclérose annulaire ; à l'intérieur des îlots scléreux qui occupent les espaces de Kiernan, on reconnaît facilement la veine porte et l'artériole hépatique, mais les canalicules sont très nombreux, certains même naissent en plein tissu fibreux ; ils présentent tous les caractères de néo-canalicules biliaires.

Un fragment qui répond à la corticalité du foie expose une capsule de Glisson extrêmement épaissie qui pousse des prolongements à l'intérieur du parenchyme hépatique et constitue de nouvelles travées scléreuses surajoutées aux précédentes. En outre de cet aspect cirrhotique au début, on peut noter des images d'inflammation subaiguë essentiellement constituées par un infiltrat lymphocytaire abondant contenant également quelques plasmocytes qui se disposent avec prédominance dans les îlots de sclérose précités. Cependant on peut noter également de véritables nodules inflammatoires lympho-plasmocytaires situés en plein parenchyme hépatique, sans aucune relation soit avec les zones périportales, soit avec les zones centro-lobulaires. Les régions péri-sus-hépatiques elles-mêmes ne paraissent modifiées ni dans leur vaisseaux, ni dans leur architecture, mais il existe par endroits de nombreuses vacuoles intracellulaires, dues très probablement à la stéatose ; par contre, on peut noter certaines plages interporto-sus-hépatiques dont les cellules, extrêmement pâles, paraissent rappeler l'aspect dit de clarification.

Les cellules de Kupfer enfin sont très nettement apparentes, de taille volumineuse et de nombre augmenté. Cette hyperplasie kupférienne s'accompagne d'une accentuation de la trame des fibres grillagées.

En conclusion : *l'association de sclérose discrète de nature inflammatoire et d'hyperplasie kupférienne permet de porter le diagnostic d'hépatite subaiguë.*

Ainsi on constatait à la fois chez notre malade une érythrophagie très marquée, qui était la lésion prédominante au niveau de la rate, et des lésions de cirrhose au début. Il est assez surprenant de voir ainsi ces lésions hépatiques marquer l'évolution d'un type d'anémie splénique qui, classiquement, n'a pas tendance à retentir sur le fonctionnement du foie. Et cepenant Rieux et Delater avaient déjà signalé à la Société médicale des hôpitaux de Paris (1) l'observation d'un malade ayant évolué comme un syndrome de Banti avec une cirrhose ascitique terminale, et à l'autopsie duquel ils constatèrent au niveau de la rate des lésions de sclérose pulpaire récente, diffuse et moyennement développée sans fibro-adénite, et par contre une activité érythrolytique anormale avec réaction macrophagique.

Il paraît intéressant de rapporter ces faits au moment où la notion d'une pathologie hépatique à point de départ splénique est de nouveau à l'ordre du jour à la suite, en particulier, des travaux de Carnot, Harvier et Caroli, de Noël Fiessinger, F.-P. Merklen et Brouet, d'Abrami et Frumusan, etc. Ils nous montrent que la rate peut être à l'origine de certaines cirrhoses non seulement dans les cas de maladie de Banti, de maladie de Hanot, ou dans ceux de cirrhose hypertrophique anictérique, bien décrits par Abrami et Frumusan, mais même lorsque les lésions spléniques sont essentiellement représentées par un processus d'érythrophagie. Et cette constatation, qui élargit le cadre des splénomégalies cirrhogènes, est un argument de plus en faveur de la splénectomie précoce, qui seule pourra enrayer le développement des lésions hépatiques et permettra même leur régression.

(1) 20 juillet 1925, p. 1157.

LA PONCTION DE LA RATE DANS LES MALADIES DU SANG

PAR

le Dr Suzanne PERLÈS

Jusqu'à ces derniers temps, les cliniciens n'avaient d'autres critères pour reconnaître les leucémies que la splénomégalie, les adénopathies et la pullulation dans le sang des éléments de la série blanche. Ils peuvent aujourd'hui, grâce à la ponction de la rate, pratiquer l'étude cytologique minutieuse du tissu splénique.

Véritable biopsie, cette minime intervention est un moyen de diagnostic toujours utile, souvent nécessaire, parfois indispensable.

Elle accentue, pour ainsi dire, les anomalies constatées dans les examens hématologiques et les rend ainsi plus lisibles et plus facilement interprétables.

Elle affirme un diagnostic hésitant, dans des cas où les autres symptômes cliniques et l'examen du sang périphérique ne fournissent que des renseignements insuffisants (myélomatoses et lymphomatoses subleucémiques).

Elle se révèle indispensable, enfin, pour le diagnostic des affections où les éléments pathologiques restent cantonnés dans la rate : dans les cryptoleucémies. Seule, alors, la ponction de la rate permet de reconnaître l'affection sanguine et commande la thérapeutique appropriée : radiothérapie, et non pas splénectomie néfaste.

Bien que connu depuis longtemps, ce procédé n'a pourtant jamais été utilisé d'une façon suivie et systématique, pour l'étude des affections sanguines.

Toujours employé avec restriction, souvent même déconseillé dans les cas de rates tumorales, il fut seulement préconisé pour le diagnostic des affections parasitaires. Cette timidité et cette défaveur sont explicables par la possibilité d'accidents graves, dus à une mauvaise technique, et par la difficulté de lecture des résultats.

Dans de précédents mémoires où nous avons eu l'honneur de collaborer avec Prosper Emile-Weil et Paul Isch-Wall, et dans notre thèse nous avons souligné la nécessité de procéder selon une technique rigoureuse et sévère, grâce à laquelle la ponction devient simple et dépourvue de danger.

Technique de la ponction. — Le principe consiste à ne ramener dans l'aiguille qu'un fragment de pulpe splénique. Nous ne rappellerons que les points essentiels de cette technique.

Il convient, à l'aide d'aiguilles d'acier inoxydable ou de nickel, d'un diamètre de 8 à 10 dixièmes de millimètre, de ne ponctionner qu'en zone mate. Après anesthésie superficielle par bouton dermique à la novocaïne, on enfonce l'aiguille dans les plans musculaires superficiels ; puis, invitant le malade à *s'immobiliser en inspiration*, on pousse d'un coup sec l'aiguille dans la rate, et, à l'aide d'une seringue parfaitement étanche, on aspire, d'une façon rapide et énergique ; on laisse ensuite le piston revenir à sa position de repos et on retire l'aiguille *sans aspirer. Le sang ne doit pas apparaître dans le corps de la seringue.*

L'aiguille contient ainsi, avec un peu de suc splénique, un fragment de pulpe que l'on rejette sur lames, et dont on procède à l'étalement suivant les procédés ordinaires. L'examen se fait après coloration au May-Grünwald-Giemsa.

Une fois la ponction effectuée, il est indispensable de laisser le malade au lit pendant douze heures au moins ou mieux pendant vingt-quatre heures, avec une vessie de glace en permanence sur la région splénique. On évitera ainsi la possibilité d'accidents dont le principal est l'hémorragie interne. Par la suite, le malade pourra s'alimenter normalement et n'aura besoin d'aucun soin particulier.

Établissement du splénogramme. — La formule splénique lue sur les lames et que nous nommons « splénogramme » doit toujours être comparée et étudiée concurremment à la formule sanguine ou « hémogramme ».

La ponction de la rate nous a permis d'établir des splénogrammes moyens caractéristiques des diverses réactions spléniques.

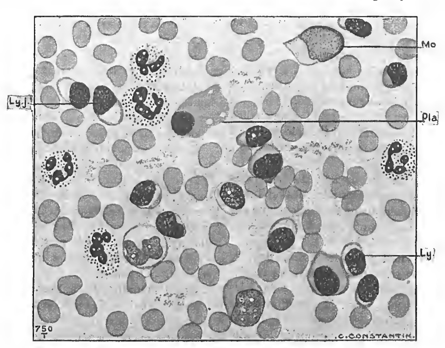
Un splénogramme, quel qu'il soit, doit fournir le pourcentage des *éléments nucléés* ; décrire l'état du *fond* de la préparation ; mentionner l'aspect des *globules rouges* et signaler l'abondance relative des *hématoblastes*.

Un splénogramme est considéré comme normal, lorsqu'il contient le pourcentage moyen suivant :

Polynucléaires neutrophiles	20 à 30	p. 100.
— éosinophiles	1	—
— basophiles	Rares.	
Lymphocytes typiques	50 à 60	—
Moyens mononucléaires	10 à 20	—
Monocytes	5 à 10	—
Plasmocytes	1 à 2	—
Normoblastes	1 p. 500	
Noyaux nus	Nombreux.	

Fond épais, parfois granuleux.
Globules rouges normaux.
Plaquettes très nombreuses.

Ce tableau, très schématique et facile à lire, semble-t-il, est cependant peu aisé à établir, en raison de la différenciation cellulaire et du nombre des éléments : les cellules d'un splénogramme sont toujours plus abondantes et plus serrées que celles d'un hémogramme ; néanmoins, avec un entraînement suffisant, on peut reconnaître qu'il s'agit d'un étalement de pulpe splénique, car les éléments figurés se détachent sur un *fond*, plus ou moins homogène, plus ou moins granuleux, mais toujours assez épais pour caractériser la pulpe. Il contient des granulations irrégulièrement disséminées, des fragments déchiquetés de protoplasme et de nombreux noyaux nus.



Ponction de rate normale (fig. 1).
Nombreux lymphocytes adultes (Ly) ; quelques polynucléaires ; monocytes (Mo) ; un plasmocyte (Pla).

Les *globules rouges*, moins nombreux et généralement moins colorés que sur les frottis de sang, se détachent mal du fond qui les englobe et les étire. La ponction d'une rate normale ne fournit pas d'érythrocytes anormaux ; seule l'anisocytose est parfois plus marquée et les globules plus diversement colorés.

Les *plaquettes* sont très nombreuses et plus abondantes que dans le sang périphérique. Leur nombre et leur coloration sont un des caractères de la ponction splénique.

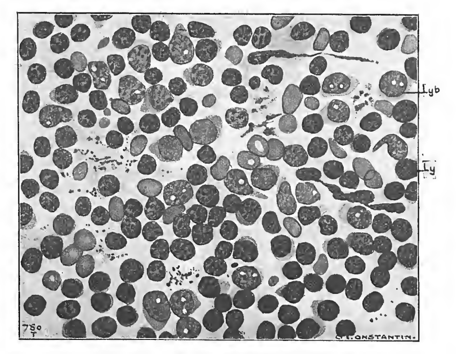
Grâce à de nombreuses ponctions, nous avons pu établir la formule d'un splénogramme moyen typique pour chacune des diverses réactions pathologiques de la rate et nous avons montré que chacun de ces splénogrammes, myéloïde, érythroblastique, lymphoïde et embryonnaire, avait son caractère et son aspect particulier.

Splénogramme de la lymphomatose. — Dans les leucémies lymphatiques, le splénogramme est surtout remarquable par son uniformité. L'hyperplasie est manifeste du fait de la grande abondance des éléments blancs qui arrivent presque au contact les uns des autres, formant une image très uniforme et typique. Sur un fond assez clair et non granuleux se détachent, en grand nombre, les lymphocytes, soit adultes, soit jeunes. Ces derniers sont infiniment plus nombreux que dans un splénogramme normal (30 à 50 p. 100 au lieu de 0,5 à 3 p. 100), mais, à vrai dire, il est difficile parmi ces éléments de faire le point de départ entre la cellule jeune et la cellule adulte, car il existe tous les passages intermédiaires entre le lymphoblaste et le lymphocyte mûr ; de loin en loin, on trouve un polynucléaire, un monocyte ou un plasmocyte, plus rarement un normoblaste, exceptionnellement un mégaloblaste.

Splénogramme moyen de lymphomatose :

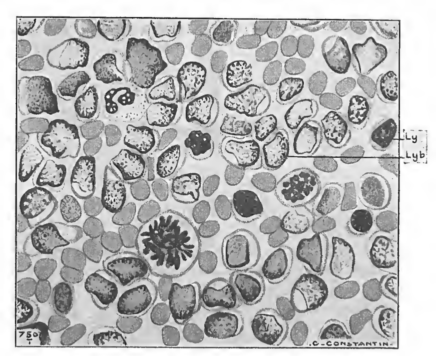
Polynucléaires neutrophiles	1 à 5 p. 100.
Lymphocytes et lymphoblastes......	80 à 98 —
Cellules souches...	Plus ou moins nombreuses suivant la gravité.
Normoblastes......................	Rares.

Fond peu émais, non granuleux.
Globules rouges : pas ou peu de lésions.
Plaquettes : rares.



Ponction d'une leucémie lymphatique typique (fig. 2).
Très nombreux éléments de deux catégories de cellules : lymphocytes (Ly) et lymphoblastes (Lyb).

Cette uniformité et cette constance de l'image splénique observée chez les lymphomateux gnées par leur apparence clinique que les leucémies lymphatiques et les lymphomes spléniques purs.



Ponction d'une leucémie lymphatique à tendance aiguë (fig. 2 *bis*).
Nombreux lymphoblastes (Lyb) ; quelques lymphocytes.

représente l'argument essentiel qui permet de réunir en un tout cohérent les formes aussi éloi-

Splénogramme de la myélomatose. — Ce qui frappe d'emblée dans un splénogramme de

myélomatose, c'est la bigarrure très caractéristique de la formule. Cet aspect tient à ce que, dans la série myéloïde, l'âge des cellules change considérablement l'apparence des éléments ; elle tient également à l'existence plus ou moins marquée, mais toujours décelable, d'une réaction normo-mégaloblastique, exceptionnellement mégacaryocytaire.

Cependant, malgré cette diversité d'aspect, on peut considérer le splénogramme de la myélomatose comme un type bien isolé et bien déterminé.

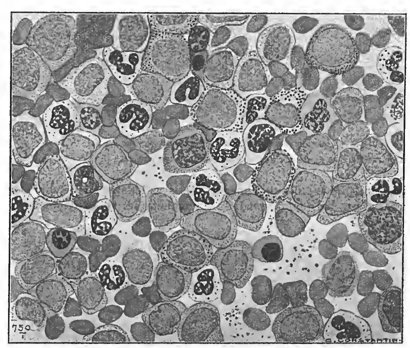
En effet, les cellules caractéristiques abondent : myélocytes de tout âge et de toute grandeur ; métamyélocytes ; promyélocytes, cellules souches, hémohistioblastes, hémocytoblastes, enfin polynucléaires et érythroblastes. Tous ces éléments se détachent nettement d'un fond épais et granuleux, contenant de nombreuses plaquettes et des globules rouges peu colorés.

Splénogramme moyen de myélomatose :

Polynucléaires neutrophiles	10 à 25	p. 100.
— éosinophiles / — basophiles	2 à 10	—
Lymphocytes jeunes et adultes	2 à 6	—
Métamyélocytes	3 à 10	—
Myélocytes	15 à 25	—
Promyélocytes	6 à 20	—
Hémocytoblastes / Hémohistioblastes	1 à 2	p. 100.
Cellules souches	1 à 5	—
Erythroblastes : Normoblastes	5 à 15	—
Erythroblastes : Mégaloblastes	2 à 8	—

Nous sommes loin ici du splénogramme normal ; la grosse réaction myélocytaire, accompagnée d'un pourcentage normo-mégaloblastique important, donne à ce splénogramme une physionomie toute particulière.

Splénogramme des leucoblastoses. — Dans la leucémie aiguë, la ponction montre une abondance marquée de cellules souches typiques. Leur nombre peut atteindre et dépasser 90 à 95 p. 100. Il est donc superflu de donner ici un pourcentage splénique. Disons seulement que le reste de a formule est généralement composé d'éléments plus évolués, quoique jeunes encore ; ces éléments permettent de soupçonner la lignée atteinte et orientent vers l'origine de l'affection : lymphomatose, myélomatose ou érythroblastomatose.



Ponction d'une leucémie myéloïde typique (fig. 3).
Éléments extrêmement nombreux et variés ; pourcentage très élevé de myélocytes de tout âge; quelques polynucléaires métamyélocytes; trois normoblastes.

Cryptoleucémies. — Si la ponction ne faisait que confirmer le diagnostic des leucémies typiques, elle ne serait qu'un procédé accessoire, car de telles leucémies sont généralement d'un diagnostic aisé à établir par la clinique et l'hématologie. Par contre, les leucémies atypiques

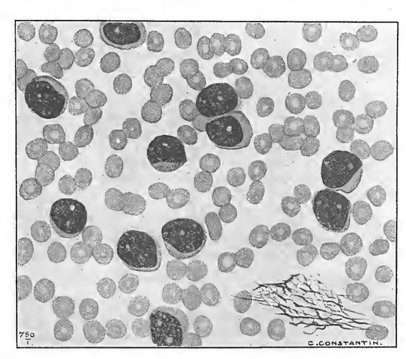
(subleucémies) et les cryptoleucémies (aleucémies) ne sont pas diagnosticables par nos procédés habituels d'investigation.

La ponction de la rate a permis d'ouvrir un chapitre clinique nouveau d'une importance considérable : celui des cryptoleucémies.

Qu'il y ait ou non présence d'éléments anormaux dans le sang périphérique, la formule splénique est la même et montre la pullulation dans les centres de cellules jeunes atypiques ; elle est toujours assez lisible et toujours suffisamment caractéristique pour être facilement interprétable.

Nous pourrions citer des cas, déjà nombreux, de cryptoleucémies diagnostiquées par la ponction. Cette méthode systématiquement employée par notre maître P. Emile-Weil, par P. Isch-Wall et par nous-même a permis d'en déceler une dizaine de cas en un an. Le professeur Harvier, dans son service, a pu confirmer, grâce à la ponction, une lymphomatose subleucémique qu'on soupçonnait être un kala-azar. Tout récemment enfin, le professeur Carnot, Caroli et Busson ont publié dans ce journal deux cas de myélomatose aleucémique, décelés par ponction de la rate.

Pour illustrer ces trois types particuliers de cryptoleucémie : lymphatique, myéloïde, aiguë, nous rapportons trois observations de leucémies cachées dont le diagnostic eût été impossible sans la ponction.



Ponction d'une leucémie aiguë (fig. 4).
Cellules soudées à noyaux vacuolaires.

OBSERVATION I. — **Cryptoleucémie lymphatique splénique pure.** — Mme G..., sans profession, soixante et un ans, vient consulter dans le service du Dr Weill à Tenon pour une énorme splénomégalie dont elle connaît l'existence depuis un an. Dans ses antécédents, on ne retrouve ni tuberculose, ni syphilis, ni paludisme ; elle a toujours été bien portante et se sent fatiguée depuis dix-huit mois seulement ; un examen médical, pratiqué au début de 1933, aurait révélé une grosse tumeur de l'hypocondre gauche, prise cliniquement et radiologiquement pour un cancer du rein. La malade est opérée dès la fin de janvier 1933, mais le chirurgien se trouve en présence d'une volumineuse rate et diffère la splénectomie.

Depuis cette époque, la fatigue, l'amaigrissement, la pâleur augmentent ; un examen de sang pratiqué en mars 1933 montre : globules rouges : 3 200 000 ; globules blancs : 4 000. C'est en mai 1934 que la malade vient consulter dans le service. On lui trouve à cette époque une rate énorme occupant toute la fosse iliaque gauche. Le foie est normal ; il n'existe aucune adénopathie. En somme, grosse rate isolée sans syndrome hématologique concomitant. On pratique en même temps que l'hémogramme une ponction de rate.

Hémogramme.

Polynucléaires neutrophiles	69
— éosinophiles	2
Lymphos et moyens mononucléaires	26
Monocytes	3

Splénogramme.

Polynucléaires neutrophiles	3
Lymphocytes	95
Monocytes	2

Fond épais peu granuleux.
Hématoblastes à peu près absents.
Globules rouges uormaux.

Le splénogramme donne ici une image lymphoïde pure.

La malade est traitée par les rayons X depuis mai 1934 ; les résultats sont tout à fait satisfaisants, puisque la splénomégalie a totalement disparu et que le chiffre des globules rouges atteint 4 400 000.

Voici donc une femme qui présente une splénomégalie isolée et chez laquelle le chirurgien, ayant perçu un gros rein, pratique l'intervention ; mais, en présence d'une grosse rate adhérente, il diffère avec juste raison une ablation qui eût été néfaste. Cependant la malade s'asthénie et voit sa santé péricliter. La ponction de rate lève d'un coup toutes les difficultés ; pratiquée au début, elle aurait évité une intervention même exploratrice et aurait guidé la thérapeutique.

Obs. II. — **Cryptoleucémie myéloïde** — Les cryptoleucémies de cet ordre sont infiniment plus rares que les précédentes. Le cas que nous rapportons ici concerne un malade hospitalisé à l'Hôtel-Dieu, dont l'observation a été publiée dans ce journal, en mai dernier, par le professeur Carnot, Caroli et Busson. Nous n'en ferons qu'un très bref résumé.

Il s'agit d'un malade examiné, une première fois en 1931, pour anémie hémolytique avec hépato-splénomégalie, justiciable, semblait-il, d'une splénectomie. En effet, à part l'augmentation considérable de volume de la rate et l'anémie marquée (2 900 000 globules rouges), on ne trouvait ni adénopathie, ni anomalie de la formule leucocytaire (7 000). Le malade ayant refusé la splénectomie, fut traité, après sa sortie de l'hôpital, par la radiothérapie profonde. Les résultats semblent avoir été excellents, puisque, à la suite de ce traitement, la rate et le foie diminuent considérablement de volume, l'état général devient très satisfaisant et le malade peut reprendre son travail. Cependant, quatre ans plus tard (1935), rechute avec syndrome clinique absolument semblable à celui de 1931 ; la numération et la formule sanguine restent identiques également.

Une ponction de rate est alors pratiquée. Le splénogramme apporte le diagnostic certain de myélomatose aleucémique.

Hémogramme.

Polynucléaires neutrophiles	70
— éosinophiles	1
Lymphocytes	15
Moyens mononucléaires	12
Monocytes	2
Globules rouges	1 080 000
Globules blancs	4 500

Splénogramme.

Polynucléaires neutrophiles	28
— éosinophiles	2,5
Lymphocytes	3,5
Monocytes	1,5
Cellules souches	2
Hémohistioblastes	1,5
Hémocytoblastes	6,5
Promyélocytes	5
Myélocytes neutrophiles	16,5
Myélocytes éosinophiles	2
Métamyélocytes	15
Normoblastes	10,5
Mégaloblastes	5,5

Fond épais, granuleux.
Globules rouges : grosses lésions (anisocytose, poïkilocytose), assez grand nombre d'hématies basophiles.
Hématoblastes : peu nombreux.

Le seul traitement à instituer est, non pas la splénectomie qui donne des résultats désastreux dans ces cas, mais la radiothérapie profonde ; le malade est donc soumis aux rayons X, la rate diminue rapidement de volume, en même temps que l'état général s'améliore.

Obs. III. — **Cryptoleucémie aiguë.** — Mme T..., ménagère, trente-huit ans, est envoyée, en juin 1934 à Tenon dans le service du Dr P. Emile-Weil parce qu'elle présente depuis huit jours des nausées, des vomissements avec douleurs gastro-intestinales, de l'asthénie, des vertiges et une pigmentation des téguments. En ville, le diagnostic d'addissonisme avait été porté en raison de la fatigabilité extrême de la malade et de sa pigmentation. L'examen révèle en effet un amaigrissement marqué et une teinte particulière de la peau, sans altération des muqueuses. Température normale, abdomen souple, urines normales. La rate est augmentée de volume et déborde largement les fausses côtes ; le foie n'est pas gros ni douloureux, et l'examen des autres appareils ne révèle rien de particulier. On pratique concurremment hémogramme et splénogramme.

Hémogramme.

Polynucléaires neutrophiles	49
— éosinophiles	4
Lymphocytes	34
Monocytes	12
Métamyélocytes	1
Globules rouges	4 330 000
Hémoglobine	80
Globules blancs	6 400
Valeur globulaire	0,90

Splénogramme.

Polynucléaires neutrophiles	8
— éosinophiles	2
Lymphocytes	5
Monocytes	2
Myélocytes neutrophiles	1
Promyélocytes	14
Cellules souches typiques	42
Hémohistioblastes	1
Normoblastes	13
Mégaloblastes	10
Mitose	1
Plasmocytes	1

Fond très épais, granuleux.
Globules rouges peu visibles.
Hématoblastes peu nombreux.

A notre étonnement, le splénogramme montre une formule de leucémie aiguë typique que ni l'examen clinique ni l'hémogramme ne permettaient d'entrevoir. L'envahissement leucoblastique des centres hématopoiétiques est révélé par la ponctiou de la rate et implique une issue fatale à brève échéance.

En effet, la malade meurt trois mois après d'anémie progressive, chez elle à Joigny. De ce fait, il nous manque la série continue des hémogrammes jusqu'à la mort, mais il est possible d'ailleurs que, à un moment donné, le sang circulant ait été envahi par les cellules souches.

Dans les cryptoleucémies, l'examen du sang périphérique ne donne donc aucun renseignement valable ; parfois même il paraît être en opposition avec la clinique. Seule la ponction de la rate fournit, dans ces cas, l'élément positif qui conduit à la thérapeutique : rayons X et non splénectomie.

En résumé, la ponction de la rate est une biopsie d'une utilité incoutestable pour le diagnostic de certaines splénomégalies, en particulier des « cryptoleucémies » dout la connaissance clinique est impossible sans elle. Avec une technique rigoureuse et sévère on doit la pratiquer systématiquement lorsqu'on est en présence d'une grosse rate de nature indéterminée, car le splénogramme seul précisera la nature de la splénomégalie et permettra ainsi une conduite thérapeutique appropriée.

SYNDROME ABDOMINAL DOULOUREUX ET HÉMORRAGIE MÉNINGÉE CHEZ UNE HÉMOGÉNIQUE

PAR MM.

P. HARVIER et J. ANTONELLI

Madeleine Car..., âgée de treize ans et demi, est amenée d'urgence, le 22 septembre 1933, à 15 heures, dans notre service de l'hôpital Beaujon. Elle a été trouvée sans connaissance, au bas d'un escalier, au moment où elle se rendait à son travail de modiste.

Voici les renseignements que nous avons pu recueillir, lorsque nous l'examinons le lendemain matin :

Au moment de son entrée, l'enfant était dans un état demi-comateux, affreusement pâle, les yeux ternes, entourés d'un cercle bleuâtre, les pupilles fortement dilatées, les extrémités froides. Quelques gouttes de sang s'écoulaient du nez et de la bouche. La température était à 37°. Le pouls, petit, battait régulièrement à 140. Il était impossible de tirer aucun renseignement de l'enfant, qui gémissait de temps à autre et semblait se plaindre de *douleurs abdominales*.

L'examen ne décelait aucune lésion cranienne. On constatait seulement une légère contusion de l'arcade sourcilière gauche, vraisemblablement due à la chute. Il n'y avait aucune lésion apparente des os du uez et l'épistaxis, minime d'ailleurs, avait cessé spontanément.

L'examen des poumons ne montrait rien d'anormal. Les bruits du cœur étaient bien frappés, réguliers, mais la tension était imprenable.

Par contre, l'abdomen apparaissait légèrement ballonné. Sa palpation provoquait une vive réaction de défense et des gémissements. On parveuait, cependant, en palpant très doucement, à localiser uue douleur prépondérante dans la région épigastrique et dans la fosse iliaque gauche. Mais, d'une façon générale, l'abdomen restait souple. On ne percevait ni le foie, ni la rate. Peut-être la fosse iliaque gauche et la région sus-pubienne étaient-elles un peu submates, par rapport au reste de l'abdomen. Un sondage vésical, aussitôt pratiqué, ramenait quelques centimètres cubes d'une urine claire, ne contenant ni sucre, ni albumine. Le toucher rectal ne décelait rien d'anormal. Par ailleurs, l'examen du système nerveux était complètement négatif.

Quelques heures après, l'interrogatoire des parents apprenait que *cette enfant présentait depuis longtemps des épistaxis*. En particulier, depuis trois semaines, elle était soignée pour des hémorragies nasales récidivantes, et un médecin avait conseillé une cautérisation, qui avait été faite ces jours derniers.

Depuis la veille, l'enfant se plaignait de très légères douleurs abdominales.

On apprenait, enfin, que cette petite n'était pas encore réglée.

Devant ce tableau alarmant, qui lui en imposait pour une anémie aiguë, l'interne de garde avait pratiqué, dès l'entrée, une *transfusion sanguine de 600 centimètres cubes*, et, en raison des symptômes abdominaux, avait demandé l'avis du chirurgien de garde.

Notre collègue, M. Ameline, vit la malade à 17 heures, et, très judicieusement, refusa d'intervenir, se proposant de revoir la malade, si de nouveaux symptômes apparaissaient.

Quelques heures après la transfusion, la température s'élevait à 39°, l'enfant se recolorait, sortait

de sa torpeur, se plaignait toujours de douleurs abdominales et, à plusieurs reprises, vomissait quelques débris alimentaires, mêlés à des mucosités sanglantes dues à l'épistaxis déglutie. Le pouls restant toujours rapide et la tension imprenable, on lui fit, à 17 heures et à 20 heures, deux injections sous-cutanées de 0gr,40 d'extrait surrénal total.

M. Ameline vint revoir la malade vers minuit. Elle était toujours dans un état de semi-torpeur, gémissant sans arrêt. Le facies était encore d'une extrême pâleur, avec accentuation du cerne péri-oculaire. L'ecchymose de l'orbite gauche se dessinait plus nettement, avec un léger ptosis de ce côté. Le ballonnement de l'abdomen s'était accru et prédominait dans la région épigastrique. La matité hépatique avait disparu. Malgré une légère défense, l'abdomen était souple. La matité déclive, constatée à l'entrée, ne se retrouvait plus. L'examen était du reste difficile, l'enfant s'agitant et gémissant à la moindre exploration. A nouveau, M. Ameline conseilla la temporisation.

Nous examinons l'enfant, pour la première fois, le lendemain 23 septembre, dix-huit heures par conséquent après le début des accidents, et voici nos constatations :

L'état de la malade s'est amélioré. Elle a repris connaissance et répond quelque peu à nos questions. Elle se plaint toujours de vives douleurs abdominales, mais aussi de *céphalée* et de *douleurs vertébrales*.

La température est à 37°,5. Le pouls bat à 140, régulier. La tension artérielle est de 9-7. La pâleur de la face est encore accusée, mais les lèvres commencent à se recolorer.

L'examen montre un abdomen très ballonné, respirant à peine. La respiration est d'ailleurs régulière, un peu accélérée.

Le ballonnement prédomine dans la région de l'hypocondre droit, déterminant une asymétrie notable du ventre.

L'hyperesthésie cutanée est très nette.

Il existe une contracture modérée de l'étage sous-ombilical, surtout marqué sur la ligne médiane. La palpation est d'ailleurs douloureuse, avec un maximum très net dans la fosse iliaque gauche et dans l'hypocondre gauche.

La matité pré-hépatique a disparu. Il existe peut-être, dans la fosse iliaque gauche, une zone submate, haute de deux travers de doigt, parallèle à l'arcade crurale. L'enfant n'a pas émis de selles. Le toucher rectal réveille une légère douleur et ramène des matières normales. Le sondage vésical extrait une urine normale.

Mais, parallèlement à ce syndrome abdominal, nous constatons un syndrome méningé absolument typique. La raideur de la nuque est manifeste ; les signes de Kernig et de Brudzinski sont évidents. Les réflexes tendineux sont vifs. Les réflexes cutanés sont normaux. Il n'y a pas de paralysie oculaire ; les pupilles sont égales et régulières. Il n'y a pas de photophobie.

En dehors de l'ecchymose péri-orbitaire gauche, on constate de nouvelles ecchymoses, minimes, de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50, siégeant sur le genou droit et qui, vraisemblablement, sont la conséquence de la chute.

Hormis ces ecchymoses, la peau est intacte. Il n'y a aucun autre élément cutané hémorragique, pas de purpura, aucune télangiectasie.

Une ponction lombaire, aussitôt pratiquée, ramène un liquide rosé, renfermant de très nombreux globules rouges et quelques rares polynucléaires et lymphocytes. L'examen sur lames ne décèle aucun germe. Les cultures demeureront stériles.

Le temps de saignement est de douze minutes. Le signe du lacet est négatif. Le temps de coagulation est de quinze minutes, et le caillot apparaît, le lendemain, partiellement rétractile.

L'examen de sang donne les renseignements suivants :

Globules rouges : 3 710 000. Hémoglobine : 60 p. 100. Globules blancs : 29 000. Polynucléaires : 87 ; grands mononucléaires : 8 ; mononucléaires : 3 ; lymphocytes : 2. Plaquettes sanguines : 170 000.

Une hémoculture, faite ce même jour, restera stérile.

Enfin, un examen radioscopique, pratiqué en fin de matinée, dans le décubitus horizontal, montre le jeu normal des coupoles diaphragmatiques, et une distension gastrique et colique accentuée, permettant de délimiter le foie et la rate, d'ailleurs normaux.

24 septembre. — Température : 37°,2. Pouls : 120. Les symptômes méningés et abdominaux persistent inchangés.

La fillette a eu hier une selle d'aspect normal, et quelques vomissements peu abondants dans l'après-midi.

Pas de purpura. De petites ecchymoses sont apparues autour de la veine dans laquelle a été faite la transfusion, et au voisinage des injections sous-cutanées de sérum artificiel et desparto-camphre.

Nous interrogeons la mère. Tout en confirmant l'histoire précédente, elle nous apprend que l'enfant a deux frères, dont l'un fut affecté, jusqu'à

l'âge de douze ans, de fréquentes et abondantes épistaxis. Elle-même, âgée de cinquante-quatre ans, est encore réglée et a toujours eu des règles très abondantes. Un de ses frères a eu, comme l'un de ses fils, de fréquentes épistaxis. Le père de l'enfant est bien portant.

Le temps de saignement chez la mère est notamment accru : dix-sept minutes.

Une réaction de Wassermann, pratiquée chez notre malade et chez sa mère, se montrera négative.

25 septembre. — Etat stationnaire. Même ballonnement du ventre. La fosse iliaque gauche reste douloureuse au palper. Les vomissements ont cessé. Pas de selles.

Par contre, la raideur de la nuque et le signe de Kernig ne sont plus qu'ébauchés. Le réflexe de Brudzinski demeure très net.

Température : 38°,2. Pouls : 120. Diurèse : 600 centimètres cubes. Traces d'albumine.

Une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide presque clair, dont le culot de centrifugation renferme encore de nombreux globules rouges.

27 septembre. — Même état que la veille. Cependant, température : 38°,4 le matin.

On découvre, à l'examen, un symptôme nouveau : *une submatité et une obscurité respiratoire de la base droite.*

28 septembre. — L'enfant paraît moins bien que les jours précédents.

Température : 39°,6 hier soir ; 38°,8 ce matin. Pouls : 120.

Les symptômes méningés ne sont pas objectivement modifiés.

Les symptômes abdominaux, par contre, semblent s'atténuer : le ballonnement est moins marqué, mais la douleur provoquée subsiste.

On constate, aujourd'hui, une submatité des deux bases avec obscurité respiratoire, sans toux, ni expectoration.

La ponction exploratrice de la base droite est négative.

30 septembre. — L'enfant a meilleur aspect, malgré la persistance des symptômes abdominaux, méningés et pulmonaires.

La température est revenue à la normale. Les urines atteignent 1 litre. Elles renferment des traces d'albumine. L'examen du culot de centrifugation des urines montre la présence de globules rouges, sans leucocytes ni cylindres.

Plus de vomissements depuis le 24. Selles toujours normales. Cependant, pour la première et dernière fois, la réaction de Weber a été positive dans les selles émises hier.

Examen du sang : Globules rouges : 3 600 000. Hémoglobine : 80 p. 100. Globules blancs : 17 000 (polynucléaires : 80 ; éosinophiles : 2 ; grands mononucléaires : 10 ; lymphocytes et mononucléaires : 8). Temps de saignement : quinze minutes. Signe du lacet négatif.

A partir du 30, l'état s'améliore de jour en jour. Les symptômes méningés et abdominaux s'atténuent progressivement. Les signes perçus aux deux bases pulmonaires sont de moins en moins nets. Au surplus, une radiographie pulmonaire ne montre aucune image anormale.

La température reste normale. Le pouls tombe à 90. Les urines sont abondantes, ne renferment plus d'albumine, ni de globules rouges.

L'enfant s'alimente et se lève le 8 octobre.

Un nouvel examen de sang, pratiqué le 9, donne : Globules rouges : 4 800 000. Globules blancs : 6 000. Plaquettes sanguines : 550 000.

L'allongement du temps de saignement persiste : douze minutes.

La malade quitte notre service le 11 octobre.

***

Nous avons revu cette jeune fille le 4 juin 1935.

Ses règles sont apparues pour la première fois, le 4 mai 1934, soit *huit mois après ces accidents dramatiques*. Depuis cette date, les règles sont très régulières et durent quatre à cinq jours.

Depuis octobre 1933, elle n'a eu que quelques épistaxis, peu abondantes, qui s'arrêtaient spontanément. Les dernières règles sont du 15 mai 1935, et, pour la première fois, n'ont duré que vingt-quatre heures. Le dimanche 19 mai apparaît une épistaxis qui s'arrête spontanément. Quatre épistaxis, plus abondantes, sont survenues le 30 et le 31.

Rien de particulier à l'examen du 5 juin. Numération et formule leucocytaires normales. Temps de saignement : dix minutes. Signe du lacet négatif. Coagulation en douze minutes : caillot bien rétractile.

***

Les traits essentiels de cette observation peuvent être résumés en quelques lignes :

Une fillette de treize ans et demi, prépubère, atteinte d'*hémogénie familiale*, présentant depuis trois semaines des hémorragies nasales répétées, est amenée à l'hôpital en état de choc. Elle présente, à ce moment, un syndrome abdominal aigu douloureux, dont la cause reste obscure pendant quelques heures, jusqu'au moment où l'apparition d'un état méningé, témoin d'une hémorragie sous-

arachnoïdienne, permet de rapporter, sans discussion, à l'hémogénie l'ensemble des accidents.

Tous les pédiatres connaissent ces accidents « pseudo-péritonéaux » du purpura, depuis longtemps décrits par Hénoch, Faisans, Hutinel, Guinon et Vieilliard, etc. Ils savent également qu'un syndrome abdominal aigu, capable de simuler l'appendicite ou l'occlusion intestinale, peut *précéder* l'apparition du purpura, exister même *sans* purpura ou ecchymose. Senèque et Gosset (*Journal de chirurgie*, 1932) sont revenus récemment sur ces faits, du point de vue chirurgical, et ont rappelé que ce syndrome peut être observé au cours de l'hémogénie.

Chez notre malade, il n'existait, en effet, aucune trace de purpura, aucune ecchymose spontanée. Le seul commémoratif important — dont il n'a pas été tenu compte, d'ailleurs, à l'entrée de la malade — était l'existence d'épistaxis antérieures, plus particulièrement abondantes depuis trois semaines. Il est vrai que l'aspect impressionnant de la fillette, en état de choc (pâleur du facies, mydriase, petitesse du pouls, chute de la tension), gémissant sans arrêt, se plaignant de vives douleurs abdominales, pouvait suffire à donner le change à un observateur non averti. Le diagnostic, par contre, s'imposait, au moment où nous vîmes la malade, dès que fut reconnue l'hémorragie méningée, alors même que toute hémorragie cutanée ou muqueuse faisait défaut.

Cette observation d'hémogénie peu banale par sa détermination abdominale et méningée, suscite un certain nombre de réflexions :

Et tout d'abord, quel a été le substratum du syndrome abdominal ?

Les vérifications anatomiques ou opératoires, faites dans les cas de ce genre, ont montré soit des lésions intestinales hémorragiques, soit un simple « purpura abdomiual ».

Fischer, par exemple, (obs. XXII de la thèse de Vieilliard, *Th. de Paris*, 1907-1908), rapporte le cas d'un enfant de trois ans et demi, pris subitement de douleurs abdominales violentes et de vomissements. La mort survient trois jours après le début des accidents. A l'autopsie, on trouve une infiltration hémorragique d'une grande partie de l'intestin grêle et du côlon.

Plus récemment, Fiolle, Poinso et Gary (*Soc. de chirurgie*, 7 mai 1930) ont publié une observation d'accidents péritonéaux chez une femme, de famille hémogénique, ayant eu antérieurement des éruptions purpuriques. Les auteurs intervinrent et réséquèrent une anse intestinale. L'examen de la pièce leur a montré une disparition de la muqueuse, avec dissociation par l'hémorragie des plans sous-jacents.

L'absence de melæna chez notre jeune malade (la recherche du sang dans les selles par la réaction de Weber n'ayant donné qu'un seul résultat positif, huit jours après le début des accidents abdominaux) ne nous permet pas de croire à l'existence d'une infiltration hémorragique de la paroi de l'intestin. Nous pensons plutôt que le syndrome abdominal a été déterminé par une éruption purpurique, localisée sur le péritoine intestinal ou pariétal.

Ce purpura abdominal isolé est peut-être moins rare qu'on ne le suppose.

L'un de nous fut appelé récemment à examiner une jeune femme de vingt-trois ans qui, quelques jours après une angine, avait été prise brutalement d'accidents péritonéaux, se manifestant par de vives douleurs abdominales, prédominantes dans la fosse iliaque droite. Pas de contracture. Pas de vomissements. Température : 37°. Pouls : 80. Toutefois il existait une rétention d'urine. Le diagnostic d'appendicite fut écarté. Or, dans la nuit même qui suivit notre examen, les douleurs redoublèrent, le ballonnement abdominal s'accrut et, devant l'insistance de la famille, une intervention chirurgicale fut pratiquée, trente-six heures environ après le début des accidents. Il n'y avait pas trace de péritonite. L'appendice était sain. Le chirurgien constata seulement la présence de taches purpuriques sur le péritoine pariétal et intestinal et se contenta de refermer le ventre. Il n'y eut, ni avant ni après les accidents abdominaux, la moindre trace de purpura sur les membres, aucune ecchymose, aucune hémorragie muqueuse.

Pour en revenir à notre malade, nous avons émis, à un moment donné, après avoir constaté l'existence d'une zone submate dans la partie déclive de la fosse iliaque gauche, l'hypothèse d'un hémo-péritoine. Nous n'avons pas cru devoir nous y arrêter, en raison du peu de netteté de ce symptôme et de sa disparition rapide, mais il est permis de supposer, bien que nous ne connaissions pas d'observation de ce genre, qu'un saignement modéré puisse constituer un épanchement sanguin, capable d'expliquer un syndrome abdominal aigu par irritation péritonéale (J. Meillière, *Presse médic.*, 15 avril 1933).

Nous avons pensé, également, que l'apparition d'une zone de submatité avec obscurité respiratoire des bases pulmonaires correspondait, peut-être, à l'apparition de suffusions sanguines pleurales ou sous-pleurales. La première observation de la thèse d'Isch-Wall sur l'hémogénie (*Th. de Paris*, 1926) offre, à ce point de vue, quelques

analogies avec la nôtre. Il s'agit d'une femme de vingt et un ans, hémogénique depuis l'âge de sept ans, qui présente, à dix-neuf ans, des douleurs thoraciques et abdominales que l'auteur rapporte sans hésiter à des suffusions sous-pleurales et sous-péritonéales. Mais ni la ponction exploratrice, ni l'examen radiographique, ne nous permettent d'être affirmatifs.

***

Une autre question à envisager concerne les rapports du syndrome abdominal douloureux et de l'hémorragie méningée. Ces deux localisations, abdominale et méningée, sont-elles indépendantes ou subordonnées l'une à l'autre ?

Il convient de remarquer d'abord que les accidents péritonéaux sont survenus les premiers et que les accidents méningés ne sont apparus, cliniquement du moins, que douze heures après. Entre temps, l'interne de garde, frappé par la pâleur de l'enfant, croyant à une anémie aiguë post-hémorragique, avait pratiqué d'urgence une transfusion de 600 grammes. Or, quelques heures après la transfusion, l'enfant frissonnait et la température montait à 39°. Cette réaction ne saurait étonner ceux qui connaissent l'instabilité sanguine et la tendance colloïdoclasique des hémogéniques. Dans ces conditions, ne peut-on penser à un phénomène hémotrypsique, dont la transfusion aurait été la cause, pour expliquer la seconde poussée hémogénique au niveau des méninges ?

Ne pourrait-on pas, dans ce même ordre d'idées, invoquer deux phénomènes hémotrypsiques se succédant à quelques heures d'intervalle : les hémorragies nasales répétées jouant le rôle de cause déclenchante pour la « poussée » péritonéale, et la transfusion sanguine, inopportune, représentant la cause de la « poussée » méningée. Malheureusement, nous ne pouvons apporter la preuve du mécanisme anaphylactique de ces hémorragies subintrantes.

Ajoutons seulement que, du point de vue clinique, nous n'avons trouvé aucune autre cause provocatrice des accidents hémorragiques.

Chez cette enfant de treize ans et demi, dont la morphologie générale indiquait l'approche de la puberté, nous avions pensé, tout d'abord, que ces manifestations hémogéniques représentaient, peut-être, la première menstruation « déviée ». Il n'en est rien, à notre avis, puisque les règles ne se sont installées définitivement — et régulièrement — que huit mois après le début des accidents.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Études sur le saturnisme.

Une série de travaux viennent d'être consacrés en Amérique à l'intoxication saturnine.

A.-J. LANZA (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 12 janvier 1935) étudie l'*épidémiologie de saturnisme* et considère que cette intoxication, beaucoup plus répandue qu'on ne le croit habituellement, est comparable à la syphilis tant par la variété de ses effets que par la fréquence de sa latence.

Le toxique peut entrer par inhalation ou par ingestion, exceptionnellement par voie transcutanée.

L'intoxication industrielle est habituellement due à l'inhalation et l'intoxication non industrielle à l'ingestion. Dans ce dernier groupe, l'auteur signale le rôle des conduites d'eau, de la préparation à domicile du vin et de la bière, des meules de moulin équilibrées avec du plomb, du tabac enveloppé dans du papier métallique, de la consommation comme combustible des vieux bacs d'accumulateurs. Chez l'enfant, il signale tout particulièrement les peintures de certains jouets et les poudres de toilette contenant du plomb.

Pour ce qui est des intoxications industrielles, les statistiques sont rarement suffisamment complètes du fait du polymorphisme des causes toxiques. Les industries les plus exposées sont les mines de plomb, les industries métallurgiques de plomb, les manufactures d'articles en plomb ou dans lesquelles le plomb métallique est utilisé, les industries qui utilisent les sels de plomb (accumulateurs, peinture, verrerie, industries chimiques), les professions qui appliquent des peintures, des émaux, des verres à base de plomb, les industries typographiques, etc. Dans tous ces cas d'ailleurs les mesures hygiéniques actuellement appliquées permettent de réduire dans une très grande mesure les risques d'intoxication et on observe exceptionnellement l'intoxication aiguë, très fréquemment par contre des intoxications légères qui passent très longtemps inaperçues. Il est d'ailleurs parfois fort difficile de découvrir la source de contamination, et une véritable enquête peut être nécessaire. C'est surtout sous forme de vapeurs que le plomb est dangereux. Très fréquemment les cas légers d'intoxication sont pris pour des affections gastro-intestinales banales ; aussi, quand dans une industrie les affections gastro-intestinales l'emportent sur les affections respiratoires, on doit toujours penser au plomb.

J.-C. AUB (*Ibid.*) étudie le *comportement biochimique du plomb dans l'organisme*. Absorbé en très faible quantité, le plomb peut être éliminé rapidement, mais dès que l'absorption est importante, très peu de plomb est éliminé et la plus grande quantité emmagasinée. La plus grande partie de ce plomb est retrouvée d'abord au niveau du foie, de la rate et des reins, puis rapidement tout s'accumule dans les os, ceci quelle que soit la nature, organique ou inorganique, du composé plombique. Cet emmagasinement au niveau des os est la clef du problème de l'intoxication saturnine comme de l'intoxication par le mercure ou le radium ; tout consiste à contrôler le dépôt et l'excrétion du plomb à partir de ce réservoir. Il semble que les mouvements du plomb soient parallèles aux mouvements du calcium. Mais l'excrétion du plomb est toujours relativement faible et peut se poursuivre plusieurs années après l'arrêt de l'intoxication.

Un régime pauvre en calcium, l'administration de

chlorure d'ammonium et d'extrait parathyroïdien, en accroissant l'élimination de calcium, accroissent celle du plomb ; inversement l'injection de calcium, en fixant le plomb, est la thérapeutique héroïque des accidents aigus. C'est surtout dans la région trabéculaire que le plomb se dépose. Une fois libéré, le plomb peut ne pas être excrété, mais se déposer ailleurs, comme c'est souvent le cas chez l'enfant. Néanmoins il est préférable le plus souvent de chercher à libérer le plomb. Ces considérations s'appliquent d'ailleurs à plusieurs autres métaux lourds.

R.-A. KEHOE, F. THAMANN, et G. CHOLAK (*Ibid.*) étudient l'*absorption et l'excrétion normales du plomb*. Les quantités de plomb éliminées sont très faibles, et les méthodes chimiques donnent en moyenne $0^{mg},07$ de moins par échantillon de selles pendant vingt-quatre heures que la méthode spectrographique. Cette correction faite, l'excrétion normale par vingt-quatre heures est de $0^{mg},24$ à $0^{mg},26$ pour les selles et de $0^{mg},04$ à $0^{mg},08$ par litre d'urines. La quantité moyenne de plomb dans le sang est de $0^{mg},06$ par 100 centimètres cubes. La source du plomb est facilement retrouvée dans l'alimentation, qui contient en moyenne $0^{mg},25$ de plomb par vingt-quatre heures.

R.-R. JONES (*Ibid.*, 19 janvier 1935) étudie les *symptômes de début du saturnisme industriel*. Il a étudié à cet effet 1 500 ouvriers de batteries d'accumulateurs de juin 1928 à février 1930. Les plus précoces sont le liséré gingival, les troubles du caractère, la pâleur, un léger subictère ; dans les formes plus avancées on remarque souvent une sénilité précoce. Au point de vue digestif, on note d'abord un goût métallique de la bouche, de l'anorexie, de la constipation ; puis ces symptômes s'accentuent et on voit s'y ajouter de légères coliques, une langue saburrale ; enfin apparaissent des coliques caractérisées avec rigidité abdominale. Au point de vue neurologique, on observe d'abord de l'irritabilité, puis des céphalées, de l'insomnie, du tremblement avec des mouvements fibrillaires, des vertiges, des palpitations, de l'hyper-réflectivité. Les troubles visuels, la paralysie radiale sont rares ; enfin plus tardivement ces troubles s'aggravent, les réflexes s'abolissent, on voit apparaître des symptômes d'encéphalopathie. Enfin il faut mentionner la fatigabilité, la sensibilité musculaire, l'hypotension ; plus tard, on note des douleurs articulaires ; l'hypertension ne semble pas plus fréquente chez ce groupe de malades que chez la moyenne des sujets du même âge. Le laboratoire montre la présence de plomb dans le sang et dans les urines. Ces dernières, dès que l'intoxication atteint un certain degré, contiennent de l'albumine et des cylindres granuleux ; l'hématoporphyrinurie est rare. L'examen du sang est particulièrement important ; il montre très précocement de la polycythémie, de la polyglobulie, une augmentation des plaquettes et surtout du nombre des réticulocytes, ce dernier symptôme pouvant permettre de déceler l'absorption de plomb avant que se soit installé un véritable saturnisme. Secondairement apparaissent l'anémie, l'hypoplaquettose, les hématies ponctuées. Les auteurs considèrent d'ailleurs qu'il y a identité entre les cellules polychromatophiles, les hématies ponctuées et les réticulocytes.

I. GRAY (*Ibid.*) étudie les progrès récents du *traitement du saturnisme*. Il a expérimenté dans différentes formes de saturnisme la méthode de « déplombage » préconisée en 1926 par Aub et ses collaborateurs et consistant en l'administration d'un régime pauvre en calcium et riche en phosphore avec addition d'acide phosphorique ou de chlorure d'ammonium. Ce traitement augmente rapidement l'excrétion du plomb. Dans les empoisonnements chroniques, il y a avantage à faire le traitement en plusieurs étapes. Dans les formes subaiguës, la guérison est habituellement rapide. L'absence dans ces conditions de plomb en quantité anormale dans les excrétions permet d'exclure le saturnisme.

E.-L. BELKNAP (*Ibid.*) expose ensuite la *prophylaxie du saturnisme*. Il faut d'abord sélectionner les travailleurs par un examen méticuleux précédant leur embauche et comprenant notamment un examen hématologique complet ; des examens périodiques sont ensuite indispensables et doivent être assez fréquemment répétés ; il faut en particulier doser le plomb dans les urines tous les six mois et faire fréquemment une numération des hématies ponctuées, l'anémie étant un symptôme trop tardif. En cas d'intoxication aiguë, le malade doit être hospitalisé et recalcifié par voie veineuse. En cas d'intoxication légère, beaucoup plus fréquente, le malade peut continuer son travail, à condition de lui administrer du calcium ; ce traitement est suspendu dès qu'on a pu mettre le malade à l'abri de l'intoxication. Le troisième groupe ne se manifeste que par des signes de laboratoire ; le traitement doit être le même. Enfin un quatrième groupe comprend des sujets qui ne présentent aucun signe de saturnisme, mais chez qui existe un emmagasinement de plomb qu'on met en évidence en pratiquant le « déplombage » ; ce traitement doit être employé comme traitement terminal dans les quatre groupes, car l'élimination provoquée du plomb est préférable à l'élimination spontanée parfois massive ; mais il ne peut être employé que quand la crise aiguë est complètement terminée et doit être surveillé de près, de crainte de provoquer une crise aiguë ; l'auteur utilise 15 gouttes d'iodure de potassium ou 7 gouttes d'iodure de sodium en solution saturée.

JEAN LEREBOULLET.

Expectoration bacillifère sans lésions pulmonaires radiologiques.

DE PARTEARROYO et AYERBE (*Revista Esp. de tuberculosis*, Ano VII, n° 42, fév. 1935) rapportent une curieuse observation d'expectoration bacillifère prolongée en dehors de toute lésion radiologique.

Les auteurs, après avoir examiné les diverses hypothèses possibles, pensent qu'il s'agissait dans leur cas d'une élimination de bacilles en rapport, soit avec une adénopathie ouverte non visible sur les clichés, soit avec une tramite résiduelle que décelait l'examen.

M. DÉROT.

Un nouveau signe périphérique des lésions aortiques.

LUIS GONZALES SABATHIE (*Rev. Arg. de cardiologia*, t. I, n° 4, sept.-oct. 1934), pense qu'un gonflement prédominant ou exclusif de la veine jugulaire externe gauche indique dans la plupart des cas une aorte pathologique. Ce signe résulterait d'une élévation de la crosse aortique gênant la circulation du tronc veineux brachiocéphalique gauche.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

UNE SÉQUELLE MENTALE DES ACCIDENTS DE CIRCULATION

LA PHOBIE DE L'AUTOMOBILE, DE L'AVION

PAR

P. CHAVIGNY
Médecin général de l'armée,
Professeur à la Faculté de médecine de Strasbourg.

L'accident d'automobile est devenu l'un des grands pourvoyeurs de la pratique médicale. Il fournit à la chirurgie, générale et spéciale, à la médecine, à la psychiatrie, à la médecine légale.

Innombrables sont les problèmes nouveaux que pose cette sorte de pathologie d'origine traumatique.

L'interprétation exacte des troubles résultant de traumatisme des centres nerveux est pleine d'inconnues et d'embûches.

Est-il, par exemple, sûr que quelques chirurgiens n'aient jamais risqué de trépaner du côté gauche un accidenté d'automobile, un motocycliste dont les lésions hémisphériques siégeaient à droite ?

Quand il s'agit de simples contusions encéphaliques, les céphalées, les vertiges accusés par les malades sont-ils des troubles ressortissant au domaine neurologique, ou au contraire au domaine psychiatrique ?

La psychiatrie revendique à juste titre toute une série de séquelles des accidents d'automobile : états dépressifs, aboulie, perte ou diminution de la mémoire, inaptitude au travail intellectuel, fatigabilité intellectuelle, etc.

Au nombre des troubles de cette dernière sorte, il en est un sur lequel il ne semble guère exister une bibliographie bien abondante et qui donne naissance, en médecine légale, à de réelles difficultés d'appréciation. *C'est la phobie post-traumatique de l'automobile, de l'avion.*

C'est une question dont tout médecin-expert est amené à s'occuper en expertises médico-légales et qui est souvent fort embarrassante.

En 1920, alors que j'écrivais, sur « La peur aux armées en campagne », un travail dont des considérations particulières ont retardé la publication jusqu'en 1930 (1), je pouvais écrire : « En temps de paix, dans la pratique médico-légale courante, la peur n'était pour ainsi dire jamais l'occasion d'une expertise psychiatrique;... je n'ai pas eu connaissance, avant la guerre, d'une seule expertise psychiatrique concernant la peur. »

Pourtant, en 1892, les quelques notions de psychiatrie que je tenais de mon maître, le professeur Pierret, avaient été soumises à un certain étonnement lorsque j'avais vu un chirurgien très sûr de lui-même conclure, sans hésiter, à l'envoi aux compagnies de discipline d'un artilleur qui avait la phobie du cheval. La conclusion un peu imprévue de cette expertise se basait sur ce que ce phobique pouvait enfourcher sans aucune gêne un cheval de bois qui servait aux manœuvres théoriques du cacolet.

Heureusement, quelques années ont passé sur ces conceptions un peu simplistes, et on peut espérer qu'on en est maintenant à des conceptions un peu plus modernes.

Mais, même maintenant, les questions médico-légales concernant la peur sont fort compliquées à étudier, expertiser et solutionner.

Une difficulté-type de cette catégorie d'expertises s'était présentée lorsqu'il s'était agi de se prononcer sur la peur aux armées.

Des gens aussi vigoureux que pauvrement documentés la niaient *a priori* chez autrui.

L'observation clinique, la pratique de plusieurs années de guerre avaient montré au contraire qu'il existait un chapitre médico-légal fort intéressant et bien peu débrouillé encore, alors, sur cette peur aux armées.

La peur aux armées se compliquait encore de cette donnée que, à diverses reprises, elle s'était présentée sous une forme spécifique assez imprévue : tel individu qui avait peur des coups de canon, demeurait très indifférent aux coups de fusil et aux balles de mitrailleuses.

Cela n'avait pourtant rien qui dût surprendre : la peur est fréquemment illogique au suprême degré. L'un des cas les plus typiques m'a été conté par un officier qui avait fait toute la guerre ; il assistait à une conférence qui était donnée dans un cercle militaire sur ce sujet de « la peur aux armées ». « Au plus fort d'une attaque ennemie sur un château, en Champagne, racontait cet officier, la maîtresse de maison, non encore évacuée, demeure blottie et tremblante au pied de l'escalier. On lui conseille un peu vivement de descendre à la cave. Alors, cette réponse si typique : « Vous n'y pensez pas!... Et les rats!... »

J'ai eu connaissance personnellement d'un cas tout aussi illogique et tout aussi démonstratif : vers 1880, un jeune garçon de quinze ans est pris dans un accident de voiture. Le break dans lequel il était avec sa famille culbute sur la route. Il n'est pas blessé, mais, pendant longtemps

(1) CHAVIGNY, La peur aux armées en campagne, sa médecine légale (guerre de 1914-1918) (*Strasbourg médical*, 5 octobre 1930 à 25 janvier 1931. Et tirage à part).

deux ans au moins, il lui était presque impossible de monter dans une voiture à chevaux, si grande était sa terreur de verser. Cependant, et pendant la même période, ce même jeune garçon montait à cheval et faisait du grand bicycle-araignée d'autrefois, sans éprouver la moindre crainte. C'était bien illogique au suprême degré ; il s'en rendait parfaitement compte, mais telle était la réalité des faits.

Voici un cas signalé par un confrère : « Je peux vous signaler le cas typique de mon chauffeur habituel — cinquante-deux ans, — automobiliste depuis plus de trente ans, puisqu'il est titulaire d'un des premiers permis délivrés dans le département, voyageant sans arrêt, très expérimenté et qui a été victime il y a quelques mois d'un accident banal (contusions, fractures de côtes). Il est incapable de reprendre la conduite d'une voiture, et cependant son métier l'y obligerait. Ces cas ne sont pas rares, je crois. »

En ce qui concerne donc les accidents de circulation (automobile ou avion), on ne devra pas être surpris outre mesure si l'on rencontre de ces peurs strictement spécialisées. Un accidenté pourra présenter la peur, la phobie de l'automobile, alors qu'il n'hésitera pas à se livrer à des acrobaties en avion, etc.

Comment se présente, *cliniquement*, cette phobie de l'automobile ?

Le récit, le tableau se présente si souvent, et absolument identique de tous points, raconté en termes presque pareils, qu'il est facile d'en tracer et d'en reconnaître les traits essentiels.

Très fréquemment, il s'agit de femmes (1) qui ont été victimes d'un accident d'automobile. Les unes ont été renversées par la voiture qui les a écrasées, sur le trottoir ou sur la chaussée ; les autres étaient passagères dans la voiture qui est allée s'écraser contre un arbre ou est entrée en collision avec un autre véhicule. Elles disent que, recommençant pour la première fois à faire quelques pas dans la rue, après la fin de la période de traitement, elles éprouvent une terreur presque indescriptible en voyant passer une automobile à vive allure sur la chaussée voisine.

L'une des blessées de cette catégorie me disait que, se trouvant pourtant sur le trottoir, en parfaite sécurité réelle, elle éprouvait, au passage proche d'une automobile, une sensation d'effondrement des jambes telle qu'il lui semblait être obligée à s'accroupir, tant elle craignait de tomber. Alors elle s'agrippait de toutes ses forces au bras de la personne qui guidait ses premiers pas de convalescente.

Des blessés de ce genre m'ont déclaré que, dans une gare, quand un express passait à toute vitesse, sans s'arrêter, ils ressentaient, lorsqu'ils étaient sur le trottoir, une sensation de vertige extrêmement pénible. Certains d'entre eux, même, se sentaient attirés presque invinciblement vers ce train en mouvement. Ils étaient obligés de se reculer vivement pour trouver à portée de leur main point d'appui solide contre un mur ou sur un banc.

Puis cette peur intense expose ces anciens accidentés à de nouveaux dangers. Traverser une rue devient pour eux le problème le plus angoissant. Devenus incapables de combiner avec calme, ce sont alors des personnes qui bondissent à contre-temps, font les demi-tours les plus imprévus ; elles n'arrivent à l'autre bord que grâce à l'adresse et au sang-froid des chauffeurs ; elles font plus que le nécessaire pour se précipiter sous les voitures.

La peur en est la cause.

Mais ceci n'est que l'une des formes cliniques de cette peur de l'automobile. Il en est une autre, spéciale aux personnes qui, avant l'accident, conduisaient elles-mêmes leur voiture. Guéries de leurs blessures, elles se sentent incapables de monter de nouveau en automobile, et surtout de conduire. Elles sont devenues, disent-elles, trop nerveuses ; elles ont perdu toute confiance en elles-mêmes ; il leur semble certain qu'elles précipiteraient bientôt la voiture contre un mur, qu'elles accrocheraient infailliblement la première voiture venant en sens inverse.

Il en est, parmi ces accidentés, qui, ayant été autrefois des chauffeurs intrépides et même quelque peu casse-cou, n'osent même plus monter dans une auto pilotée par quelqu'un d'autre.

Désigner ces sortes de troubles sous la dénomination de phobie n'est peut-être pas aussi risqué qu'il pourrait le sembler. On décrit d'ordinaire sous le nom de phobies des troubles d'origine constitutionnelle, des peurs localisées, spécialisées, et qui durent d'ordinaire pendant toute la vie d'un individu. Elles sont partie intégrante de son fond mental. Ici, nous sommes en présence d'un trouble qui a les caractères d'une phobie, mais c'est une phobie occasionnelle. Ce n'est pas le lieu de rechercher et de discuter ici si les phobies vraies, constitutionnelles, n'ont pas souvent été déterminées dans leur forme par un incident ou accident au cours des toutes premières années.

En ce qui concerne la prédisposition individuelle,

(1) Mais cela se rencontre aussi bien chez des hommes, et avec une certaine fréquence aussi.

nul doute à avoir à ce sujet. Ces sortes de troubles se développent de préférence chez des prédisposés. C'est la raison pour laquelle on les rencontre si inégalement répartis parmi le lot des victimes d'un même accident ; ils se présentent sous forme grave chez certains traumatisés bénins, alors qu'ils manquent absolument chez d'autres personnes qui ont été victimes des accidents les plus effroyables.

Avant d'en arriver à la question médico-légale proprement dite de ces sortes de phobies, il n'est pas hors de propos de dire un mot de leur évolution et de leur thérapeutique :

Il est essentiel de connaître, au point de vue médico-légal, que la phobie accidentelle de l'automobile ou de l'avion est, dans presque tous les cas, chose transitoire. Elle s'épuise avec le temps, et finit le plus souvent même par disparaître complètement. C'est par le mécanisme de l'oubli que cette guérison se produit. Un jour arrive où le malade ne pense plus à son accident, ne se souvient plus, ne tient plus à se souvenir, des suites pénibles psychiques qu'il en avait gardées. Cette notion de guérison habituelle est encourageante pour le malade et aussi pour son entourage. Si le médecin évolue dans un milieu intelligent, il pourra même expliquer à tous comment et pourquoi cette guérison se produit.

Par contre, certains individus plus particulièrement prédisposés conservent de cette atteinte de phobie un souvenir, une trace que le moindre incident quelconque est susceptible de réveiller.

Quant à la thérapeutique, il faut renoncer à croire qu'on puisse faire appel soit au courage, soit au raisonnement logique de l'individu. Une phobie de cette sorte ne se raisonne pas plus que le délire d'un aliéné. Il faut être absolument ignorant des choses de la psychiatrie pour croire à la vertu efficace de bons conseils, d'objurgations ou de raisonnements logiques.

Puisque la phobie de l'automobile guérit par le mécanisme de l'oubli, la thérapeutique doit, par conséquent, être tout entière commandée par cette donnée. Quand un blessé de l'automobile recommence ses premières sorties et manifeste violemment sa crainte des automobiles, faites-lui une obligation de limiter absolument ses promenades aux parties de la ville où les automobiles sont rares. Puis, surtout, faites l'éducation de l'entourage en apprenant et en imposant à celui-ci un silence absolu concernant à la fois l'accident survenu et aussi la question des automobiles. Donnez comme compagne de promenade à cette peureuse, une personne assez sage et assez habile pour détourner toujours astucieusement l'entretien quand le passage d'une voiture automobile vient à réveiller une petite phase anxieuse.

Surtout, comptez sur le temps qui atténue tant de choses. Enfin, parfois, interviendront des conditions accessoires, dont un médecin habile saura jouer. Peut-être viendra-t-il un jour où la blessée si peureuse, « n'ayant plus rien à se mettre », selon l'expression consacrée, se déterminera, sous la poussée de cette impérieuse nécessité, à aller quand même jusque dans le centre de la ville, là où cependant les voitures sont nombreuses, mais là aussi où loge sa couturière ou le grand magasin dans lequel elle se fournit. Tout occupée de ce qu'elle va commander, elle oubliera sa peur, parce qu'elle songe à autre chose. Un entourage astucieux s'essaiera à faire naître d'autres occasions toutes semblables et aussi profitables au rétablissement mental de la malade.

Quant à la rééducation par la violence, qui consisterait à l'obliger à se replonger, dès le premier jour, dans le milieu de la circulation intense, ou à la contraindre à monter de force ou par surprise dans une automobile, soyez convaincus que c'est le moyen de faire échec absolu, presque toujours, à toute amélioration possible.

Toutes ces données préalables étant établies, on peut en arriver maintenant à la question médico-légale :

Doit-on s'en rapporter aux déclarations des traumatisés, croire à leur sincérité, quand, au cours de l'expertise demandée par le tribunal ou par une Compagnie d'assurances, ils accusent une phobie de cette sorte ? Rien assurément n'est plus exclusivement subjectif que cette phobie. Il semblerait qu'un simulateur ait facile d'exploiter la situation. Mais, là, comme à l'égard d'un trouble psychiatrique, c'est *l'ensemble de l'examen* qui renseigne. On se rend bien compte par d'autres particularités, par d'autres symptômes, par le passé familial et personnel du sujet qu'on est bien réellement en présence d'un individu particulièrement accessible à des manifestations d'ordre mental. Puis, quand on a déjà eu occasion d'interroger d'autres malades de cette même catégorie, on perçoit presque aisément, dans la description clinique, des détails convaincants ou au contraire des allégations inventées de toutes pièces.

Cette phobie de l'automobile, insignifiante chez des personnes n'ayant aucune fonction sociale active à assurer et qui faisaient de l'automobile pour leur seul plaisir, a au contraire une réelle gravité chez des sujets qui passaient leur existence

professionnelle en automobile. C'est le cas de placiers, de représentants de commerce qui parcouraient la campagne en visitant leur clientèle. Pour ceux-là, l'impossibilité de circuler en automobile équivaut à la perte presque absolue de leur situation ; c'est à leur égard que le côté médico-légal de cette question apparaît avec toute son importance.

J'ai entendu, à propos de cas de cette sorte, des agents de Compagnie d'assurance insinuer : « Cela n'a aucune importance ; l'accidenté, au lieu de conduire lui-même, n'a qu'à prendre un chauffeur ou à changer de situation. » Ce sont des solutions simplistes qui ne sont pas de mise en la période de restrictions générales que nous traversons. Prendre un chauffeur est une mesure qui risque d'être beaucoup trop onéreuse. Actuellement, changer de situation est plus aisé à conseiller qu'à réaliser.

Donc, à mon avis, la peur de l'automobile peut, dans certaines conditions, chez certains individus, justifier l'allocation d'une indemnité basée sur une appréciation médico-légale du cas.

Phobie de l'avion. — Voici, sur un sujet tout pareil, quelques indications qui m'ont été obligeamment fournies par le Dr Souplet-Mégy, qui pendant longtemps a été médecin d'un régiment d'aviation.

La phobie de l'avion est un accident qui se rencontre dans un certain nombre de cas chez les aviateurs accidentés. Elle peut être tellement prononcée qu'on soit obligé à changer de fonctions, au moins provisoirement, un aviateur qui en est atteint.

L'accident d'avion, tout comme d'ailleurs l'accident d'automobile, crée un véritable *état d'anaphylaxie cérébrale* tel qu'un second accident même banal, avec traumatisme cranien presque insignifiant, provoque des manifestations pathologiques importantes, violentes même. C'est un cerveau de panique, en équilibre instable, qui a été touché.

Une remarque très judicieuse du Dr Souplet-Mégy, à ce propos, est la suivante : Contrairement à ce qui se produit en automobile où les accidents sont en général instantanés, l'accident d'avion comporte souvent une phase d'angoisse très longue avant le choc terminal, et durant parfois jusqu'à plusieurs minutes. Cette particularité entre certainement pour une grosse part dans la constitution et le déclenchement de l'état phobique.

Un terme un peu trivial, mais usité en aviation, décrit bien ce qu'il en est. On dit de ces accidentés : « Tel aviateur est *dégonflé.* »

Un ordre maladroit de vol donné à un « dégonflé » constitue un véritable homicide par imprudence.

Il y a, par contre, en aviation, telle posture intelligente de psychologie pratique à savoir tenir, à l'occasion. Pendant la période (1925-1930) où sévissait une véritable épidémie d'accidents (25 à 30 accidents mortels au seul 38e régiment d'aviation pendant cette période), le commandement était en garde contre le *dégonflement collectif.* Aussitôt un accident mortel connu, tous, sur le terrain intéressé, prenaient l'air immédiatement. La *remise en selle* était instantanée, parce qu'on n'avait pas eu le temps de s'émouvoir, de réfléchir ni de s'apitoyer.

Il apparaît que dans les cas de phobie de l'automobile ou de l'avion, le taux de l'incapacité de travail à attribuer à cette sorte de troubles pathologiques doit être à la fois *modéré, transitoire,* mais accordé *pour une période de temps assez prolongée.* On peut, par exemple, accorder à la phobie un pourcentage d'incapacité de travail de dix ou de vingt pour cent, pour une durée de quatre ou six mois. Une échéance à une aussi longue portée soustrait les intéressés à des examens répétés qui ont l'inconvénient d'entretenir le sujet en état processif.

LES INDEX DES DÉPLACEMENTS LEUCOCYTAIRES

PAR

le Dr N.-A. SCHULZ

Du Laboratoire expérimental de la Filiale de Farangog de l'Institut scientifique et expérimental de la Protection de Maternité et d'Enfance de la région Asoff-Mer Noire.
(Directeur de la Filiale : Dr J.-D. Davydoff.)

On ne prête ordinairement que peu d'attention à l'index du déplacement, malgré l'immense portée qu'il a au débrouillement de la formule leucocytaire, où l'on cherche avant toutes choses à trouver le déplacement, mais non son index.

L'index du déplacement, c'est-à-dire le rapport des formes pathologiques aux cellules normales, est calculé par Schilling, d'après la formule K-V (Kern-Verschiebung, déplacement nucléaire) $\frac{M + J + B}{S}$ et qui normalement équivaut aux 4/63 ou 1/16.

Mais cette formule est dénuée du sens pratique, puisque sa construction elle-même ne peut être censée satisfaisante, quant à sa perfection et exactitude, ce que Schilling avoue lui-même, en soulignant le peu de valeur qu'elle a au sens diagnostique.

S'il existe un déplacement provoqué par l'invasion des neutrophiles immatures, leur croissance dans l'expression pourcentaire de la formule leucocytaire peut se passer, soit aux dépens de la diminution des neutrophiles segmentés, soit aux dépens des autres espèces.

Certes, la corrélation absolue des espèces leucocytaires serait une plus vraie expression, mais puisque leur dépendance pourcentaire a une plus large application, nous nous arrêterons à la dernière.

Au débrouillement d'un hémogramme nous divisons ordinairement les leucocytes en deux groupes : le groupe des neutrophiles et celui de toutes autres espèces, ce qui nous permet de créer les tableaux leucocytaires, d'après lesquels nous sommes à même de construire des courbes biologiques pour les buts cliniques.

espèces immatures. (Jusqu'à une certaine limite, assurément, après quoi l'on peut remarquer la décroissance de leur quantité pourcentaire aussi bien que générale, ce qui a déjà pour cause l'affection de l'appareil leucopoiétique lui-même et qui est accompagné de si brusques altérations dégénératives dans les cellules du sang périphérique qu'en les signalant nous ne dérangeons point la rectitude de nos calculs.)

Cette phase, ainsi nommée « la phase neutrophiliaire de la lutte », d'après Schilling, est suivie de la lympho-monocytopénie.

A la convalescence, nous assistons à un spectacle contraire : l'augmentation du nombre des lymphocytes, des monocytes et des éosinophiles aux dépens de la diminution des neutrophiles.

Hémogramme I.

L'inflammation sévère des appendices de la matrice, à l'issue favorable.

	DATE.	QUANTITÉ de leucocytes.	B	E	M	J	B	S	L	M	NEUTROPHILES toxiques. (*t*)	INDEX I	II	III	Si
	1934														
R. A. B.	1/VII	Hyperleucocytose.	—	—	—	4	22	44	27	3	14	1,1	12,0	2,1	15,2
»	3/VII	»	—	1	—	—	14	51	28	6	10	0,9	4,4	1,0	6,3
»	6/VII	Norme.	—	1	—	—	8	59	26	6	8	1,0	2,2	0,8	4,0
»	8/VII	»	—	1	—	—	7	63	24	5	6	1,2	1,8	0,6	3,6
Guérison.															

Hémogramme II.

L'absorption septique à l'issue défavorable.

	DATE.	QUANTITÉ de leucocytes.	B	E	M	J	B	S	L	M	NEUTROPHILES toxiques (*t*)	INDEX I	II	III	Si
	1934														
G. Ro.	27/III	8 400	—	4	—	—	1	59	31	5	0	0,74	0,27	0	1,01
»	21/IV	11 600	—	—	—	2	13	64	18	3	29	1,8	5,2	2,5	9,5
»	29/IV	20 800	—	—	—	2	14	79	5	—	86	9,0	4,8	6,2	20,0
Décès, 2 mai 1934.															

Dans la plupart des infections ce sont les neutrophiles qui signalent les premiers leur arrivée. L'accroissement de leur pourcentage dans la formule leucocytaire signifie la lutte de l'organisme contre l'infection, et plus cette lutte est sérieuse, plus nombreux sont les neutrophiles et plus offensif est leur déplacement vers le côté des

Tous les deux groupes considérés du point de vue de la construction pourcentaire de la formule leucocytaire peuvent être représentés sous la forme d'une équation, d'après laquelle le nombre des neutrophiles dans le sang normal d'un homme âgé est égal au double nombre de toutes autres espèces des leucocytes plus 1.

$$N = 2 (B + E + L + M) + I,$$

ou, en substituant les désignations numériques :

$$67 = 2 (1 + 3 + 23 + 6) + 1.$$

D'où l'index :

$$\frac{N}{2 (B + E + L + M) + 1} = 1.$$

Cette équation et cet index sont des indicateurs de l'équilibre normal des espèces séparées des leucocytes dans le sang d'un homme âgé.

A l'arrivée de l'infection, le numérateur de cette fraction ira en s'augmentant et le quotient deviendra plus grand que l'unité ; à la convalescence, au contraire, ce sera le dénominateur qui s'augmentera, et le quotient s'approchera de l'unité.

C'est ce quotient qui fera l'index de l'équilibre des espèces leucocytaires sans lequel l'index du déplacement ne peut être mis à l'examen, car l'index de l'équilibre complète et explique le sens de ce dernier.

(Chez l'enfant les corrélations sont un peu différentes ; elles sont énoncées dans mon travail : *L'index des déplacements de la formule leucocytaire de l'enfant.*)

M. Kohan, s'arrêtant à l'insuffisance de la formule Schilling $\frac{M + J + B}{C}$, puisque celle-ci ne soutient pas la corrélation pourcentaire de la composition des neutrophiles par rapport à l'âge, propose d'introduire pour M et J les coefficients, en multipliant M par 9 et J par 3. Son index nucléaire exprimé par la formule $\frac{9 M + 3 J + B}{100}$ est à la norme = 0,05.

Comme l'index doit être un explicateur et interprète concentré du sens de la formule leucocytaire, je crois que sa construction pourrait être faite selon le type de l'index de l'équilibre, d'autant plus qu'il doit être constamment comparé à celui-ci.

L'index du déplacement nucléaire pour un homme sain âgé est trouvé d'après la formule selon laquelle le nombre des neutrophiles bacillaires multiplié par 16 est égal au nombre des segmentés :

16 B = 64, ou (en étendant sa signification à tout le groupe des neutrophiles) 16 B + J + M = 64 (c'est-à-dire au nombre des segmentés).

Je n'introduirais point de coefficients particuliers pour J et M, parce qu'à la norme, ordinairement, ils ne sont pas trouvés, mais à leur apparition ils se font sentir à l'index assez considérablement.

La construction de l'index du déplacement ressort de la formule :

$$\frac{16 B}{S} + J + M = 1.$$

Un index plus grand que l'unité signifiera le déplacement des nucleus vers la gauche et correspondra au déplacement de la formule leucocytaire ; l'index plus petit que l'unité correspondra au déplacement vers la droite.

Le premier index, celui de l'équilibre, indique la corrélation des espèces leucocytaires. Le second index, celui du déplacement, signale l'arrivée des neutrophiles immatures qui montrent la pénétration dans l'organisme du principe morbide dérangeant l'harmonie de l'organisme sain.

Mais à la maladie infectieuse le protoplasme des cellules est aussi atteint et il y réagit par des altérations toxiques. On ne prêtait pas auparavant trop d'attention à ces altérations, mais à présent elles sont l'objet de beaucoup d'égards, car souvent ces altérations toxiques dans le protoplasme disent plus que le déplacement nucléaire.

Le nombre des neutrophiles toxiquement affectés (t) divisé par le nombre général des neutrophiles (N), multiplié par 67 (norme des neutrophiles chez un homme sain) et divisé par 10, fait le troisième index, celui de l'affection toxique des cellules.

$$\frac{t}{N} \cdot \frac{67}{10} = \frac{67\,t}{10\,N}.$$

Aux affections inflammatoires de l'appareil sexuel féminin, par exemple, le premier index — celui de l'équilibre — sera l'indicateur de la réaction de l'organisme au processus inflammatoire ; le deuxième index — celui du déplacement — montrera la réaction de l'appareil leucopoïétique à ce processus ; enfin le troisième index — celui de l'affection toxique de cellules — indiquera la réaction de la part de la cellule, ce qui sera surtout important dans les affections septiques, lorsque les cellules sont le plus atteintes.

Tous les trois index pris ensemble nous donnent un index général sommaire — S*i*, — celui de l'altération de la formule leucocytaire à l'affection et qui a une certaine valeur pratique à la comparaison de la série des hémogrammes consécutifs de la même patiente, en représentant sous la forme d'une courbe biologique la lutte de l'organisme contre le principe morbifique et en nous laissant plus sûrement nous prononcer quant à la gravité de la maladie, à la résistance de l'organisme et aux pronostics de l'issue.

Pris isolé, il ne peut en aucune façon servir à lui seul de mesure de la gravité de l'affection, ni être comparé non plus aux index sommaires des autres malades, car à chaque patient son propre, individuel sommaire index est inhérent.

DE LA CARIE DENTAIRE A LA TUBERCULOSE GANGLIONNAIRE DU MÉDIASTIN

PAR

le Dr Georges ROSENTHAL

Ce n'est certes pas un sujet d'étonnement pour un médecin des Écoles, ancien interne du professeur Grancher, que de constater la fréquence des ganglions cervicaux des petits Parisiens. Ce sont en général des petits ganglions durs, roulant sous le doigt, bien isolés des tissus, sans péri-adénite inflammatoire, qui correspondent à l'imbibition bacillaire avec primo-infection spontanément curable. Il est heureusement plus rare de constàter, aux angles des mâchoires, des ganglions plus gros, moins séparés des tissus, ayant une palpation d'adénites légèrement inflammatoires, ganglions qui sont le premier élément d'une chaîne cervicale uni ou bilatérale et signent une invasion bacillaire progressive.

Lorsqu'il s'agit de beaux enfants de sept à dix ans, que les parents sont robustes, que les frères et sœurs sont bien portants, que votre enquête reste négative sur les privations (auxquelles, hélas ! il faut songer à notre époque), sur le taudis d'habitation, sur les grosses fautes d'hygiène, n'omettez jamais de vérifier avec soin la dentition des petits sujets.

Alors, vous verrez coïncider avec ces chaînes ganglionnaires récentes, qui vous sont souvent signalées par les parents soigneux, des caries dentaires profondes, caries sans espoir qui frappent toujours les mêmes dents.

Avant tout, c'est la cinquième dent de première dentition, de préférence la cinquième inférieure droite ou gauche. La dent n'est pas encore tombée, dit le dentiste, qui refuse de s'en occuper ! Singulière hérésie que j'ai souvent signalée dans ma pratique des Écoles et que mon ami Pierre Robin, le stomatologiste des Enfants-Malades, a combattue comme moi. Pendant que l'on respecte, pour des raisons un peu théoriques, une dent détruite par la carie et incapable de remplir quelque fonction que ce soit, l'infection de la pulpe gagne les ganglions et amorce cette chaîne lymphatique dont l'évolution peut être dangereuse. Sans compter la dénutrition par gêne apportée à la mastication, et la toxi-infection par les produits putrides.

Si l'ablation serait la solution la plus simple, la toilette répétée de la dent s'impose, au minimum, à notre vigilance. La cinquième dent persiste souvent très longtemps. Avant de disparaître, elle contamine fréquemment la sixième dent, surtout la sixième inférieure droite et gauche, et il est capital d'apprendre aux parents comme au personnel enseignant que, en partant de la ligne médiane, quel que soit l'âge de l'enfant, une dent no 6 est toujours une dent de deuxième dentition, c'est-à-dire une dent permanente. La sixième dent cariée amorce alors toujours l'inflammation de la chaîne ganglionnaire cervicale ; elle est en même temps le repaire de la carie dentaire qui videra une bouche de ses dents à la vingtième année, cas malheureusement trop fréquent !

Voici les premières étapes de la voie morbide : carie dentaire de la première dentition, — phase accessoire de carie de la sixième dent, — adénopathies inflammatoires, constitution de la chaîne cervicale subangulo maxillaire-médiastinale.

Adénopathies inflammatoires au début, souvent les manifestations s'atténuent et disparaissent. Les examens des enfants des écoles donnent à ce sujet de singulières contradictions par la comparaison en fin d'année scolaire des examens faits en octobre. Mais ne connaissons-nous pas l'ubiquité du bacille de Koch, que nous révèlent la cuti-réaction et la si commode intradermo-réaction de Mantoux ? Récemment encore, dans la *Biologie médicale* (janvier 1935), E. Leuret et Caussimon nous présentaient une étude générale des bacillémies tuberculeuses. Ils nous apprenaient que le bacille de Koch, s'il cultive difficilement dans le sang, s'y charrie volontiers sous sa forme classique ou sous les formes récemment décrites.

Dès lors, quoi d'étonnant à ce que le bacille soit retenu dans les ganglions inflammatoires ? Et nous inscrivons la dernière étape de la voie morbide, qui a débuté par la carie dentaire : c'est la tuberculose ganglionnaire, avec danger de contamination pulmonaire.

Si bien que la recherche de la pathogénie individuelle nous répond fréquemment à la question : Pourquoi tel adolescent meurt-il de tuberculose ? Parce que, vers la huitième ou neuvième année, la carie dentaire a été négligée.

Je sais bien que rien n'est simple en clinique. D'aucuns diront que la carie dentaire précoce est déjà un signe de décalcification ; d'autres, que la carie abonde si la tuberculose n'est que fréquente. Nous répondrons que, heureusement, l'organisme ne succombe qu'à des attaques répétées et concertées, mais que le devoir médical est d'en entraver la sommation, trop heureux

lorsqu'une voie morbide aboutissant à de tels précipices peut être barrée par de simples soins de toilette dentaire (1).

ACCIDENTS DE TYPE SÉRIQUE ET SYNDROME DE LANDRY APRÈS VACCINOTHÉRAPIE

PAR MM.

Jean OLMER et Jean PAILLAS
Médecin des hôpitaux Interne des hôpitaux
de Marseille.

« La maladie de Landry est restée inattaquable dans son expression symptomatique », disaient MM. Widal et Lesourd. Cette proposition est toujours vraie : il n'en reste pas moins que, sous l'angle étiologique comme sous l'angle anatomique, on peut distinguer deux types de cette affection. Il existe en effet une maladie de Landry myélite et une maladie névrite, tout comme il existe une maladie de Landry essentielle et une maladie de Landry secondaire.

Par ailleurs, les accidents nerveux consécutifs à la sérothérapie et, de façon tout à fait exceptionnelle, à la vaccinothérapie sont aujourd'hui bien connus, mais plus mal expliqués. Aussi nous a-t-il paru intéressant, pour cette double raison, de rapporter un cas de maladie de Landry survenue à la suite de trois injections de vaccin.

Tob... Angel, sujet espagnol, âgé de trente-cinq ans, entre à la clinique médicale du professeur Olmer le 2 septembre 1933, adressé par son médecin traitant le Dr Coquatrix, de Fos-sur-Mer.

Les antécédents pathologiques sont particulièrement pauvres : aucune maladie notable, aucun accident vénérien, absence complète d'éthylisme. Quelques années auparavant, un accident de travail a occasionné une section du cubitus droit au niveau du poignet, avec griffe consécutive des deux derniers doigts.

Marié, sa femme est en bonne santé ; il a eu six enfants actuellement vivants; une fausse couche s'est interposée entre la première et la deuxième grossesse.

L'épisode morbide qui a nécessité l'hospitalisation actuelle a débuté le 22 juillet 1933 par un violent point de côté gauche immédiatement suivi d'une ascension thermique et de crachats rouillés très abondants. L'affection traîne en longueur, et pour activer la défervescence, le médecin traitant pratique trois injections de pneumo-broncho-vaccin les 7, 9 et 11 août 1933. La défervescence et la guérison paraissent enfin survenir, bien que le malade continue à tousser et à cracher.

(1) Lire notre communication au Cercle odontologique de France dans *Journal odontologique de France* (44, avenue de Wagram, et 34, rue Drouot), février 1914.

Une dizaine de jours après les injections de vaccin s'installe une réaction de type sérique caractérisée par un érythème scarlatiniforme de la poitrine et du dos, accompagné de prurit, des œdèmes diffus et surtout de la glotte. Deux jours après, les œdèmes se localisent aux coudes et aux avant-bras en même temps que surviennent des douleurs articulaires des coudes et des genoux et des algies lombaires.

C'est devant la persistance de ces signes en même temps qu'en raison d'une asthénie marquée que l'on conseille l'hospitalisation.

Le 2 septembre 1933, c'est-à-dire douze jours environ après le début des accidents vaccinothérapiques, nous sommes en présence d'un homme amaigri, aux extrémités légèrement cyanosées, qui tousse et crache. L'appétit est très diminué, mais les digestions faciles. Il n'existe pas de troubles urinaires ou sphinctériens, pas de troubles sensoriels.

Les membres supérieurs sont le siège d'un léger œdème blanc et mou qui remonte jusqu'à l'épaule. On note des placards érythémateux légèrement desquamatifs disséminés au niveau du thorax en particulier. Les articulations du coude et de l'épaule sont douloureuses lorsqu'on les mobilise. Les articulations coxo-fémorales sont également douloureuses. Il existe une discrète hydarthrose du genou droit avec choc rotulien. La force des membres inférieurs totale et segmentaire est très diminuée : impossibilité de tenir la position gynécologique, absence de force dans la flexion et l'extension des pieds. Le réflexe rotulien droit ne peut être mis en évidence ; le réflexe gauche est ébauché. Les réflexes achilléens sont entièrement abolis. Il n'existe pas de troubles de la sensibilité. La recherche du réflexe cutané plantaire ne donne aucune réponse.

Aux membres supérieurs, aucun trouble neurologique n'est noté. Les pupilles sont égales, régulières et contractiles.

L'examen pulmonaire révèle une matité du sommet et de la base gauche et des râles fins à ce niveau. Les crachats, abondants, sont muco-purulents.

Le foie, normal, déborde les fausses côtes de deux centimètres. La rate est percutable sur trois travers de doigt. Les bruits cardiaques sont normaux.

La température est de 37°,8 ; le pouls bat 90 fois par minute.

Trois jours après, le 5 septembre, la température est de 37°,3, le pouls est à 88, l'état pulmonaire inchangé. Les arthralgies ont complètement disparu, mais des douleurs dans les mollets sont apparues. Il n'y a pas de douleurs à la pression le long des trajets nerveux. La voix est nasonnée, les liquides refluent par le nez ; le réflexe nauséeux est très diminué. (Nous précisons alors l'absence d'angine antécédente.)

Le 6 septembre, l'œdème de la main gauche a disparu, mais persiste dans la continuité des membres, les réflexes des membres inférieurs sont complètement abolis. Sensibilité normale. Pas de signe de Babinski.

Le 8 septembre, l'œdème des mains et poignets droit et gauche a disparu. L'érythème avec desquamation au niveau du thorax existe toujours. La paralysie vélopalatine est bilatérale et absolue. Il n'y a pas de paralysie linguale ni faciale.

Le 9 septembre, diminution de force des membres supérieurs, qui ne sont cependant le siège d'aucune paresthésie. L'épreuve du serrement est difficile à tenir, la force de préhension de la main est très diminuée. Les réflexes stylo-radiaux et bicipitaux sont abolis ; il n'y a pas de troubles de la sensibilité superficielle ou profonde. La

paralysie vélo-palatine persiste. Les trapèzes se contractent mal en particulier par la percussion au marteau. La langue est déviée à droite. Les autres nerfs craniens ne paraissent pas atteints, mais le pouls bat 120 fois par minute alors que la température est de 37°,1. Les bruits du cœur sont bien frappés. Il n'y a pas de troubles respiratoires ; l'abdomen respire bien, le phrénique n'est pas douloureux.

Le malade ne peut garder la position assise, non seulement par suite du déficit de ses membres, mais aussi, sans doute, en raisonde la paralysie de ses muscles du tronc, car, malgré qu'on maintienne ses bras, il a tendance à tomber sur le côté. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis.

Il n'y a pas eu de selles depuis quarante-huit heures, mais les mictions sont normales.

11 septembre. — Température 37°,5, pouls 116. Persistance des signes pulmonaires et généraux. La voix est toujours nasonnée, l'état neurologique ne présente aucune amélioration.

Les mains sont le siège de troubles trophiques, avec doigts en radis, peau écailleuse, sèche et rouge.

Cœur : léger souffle systolique à la base.

13 septembre. — Température 36°,9, pouls 112. La voix est moins nettement nasonnée. Le réflexe nauséeux est ébauché ; il existe une légère contraction du voile.

15 septembre. — Les œdèmes des membres ont disparu ainsi que l'hydarthrose du genou droit. Les réflexes crémastériens et abdominaux existent de façon très nette.

16 septembre. — Température 37°,3, pouls 120. La motricité réapparaît aux membres inférieurs, mieux à droite. Les réflexes rotuliens sont à peine ébauchés, l'achilléen droit est normal, le gauche est diminué.

Les réflexes crémastériens et abdominaux existent nettement. Il n'y a pas de troubles sphinctériens.

Aux membres supérieurs, la force est davantage marquée. Les réflexes bicipitaux, stylo-radiaux et tricipitaux existent, mais très diminués. Le voile se contracte légèrement. Le réflexe nauséeaux existe.

L'auscultation pulmonaire permet d'entendre de gros râles de bronchite.

18 septembre. — Température 37°, pouls 108. La motilité active des bras est partiellement revenue surtout aux avant-bras. Le voile se contracte toujours bien. Le trapèze est tonique, le réflexe idio-musculaire bon, la langue n'est pas déviée.

23 septembre. — A la visite du matin, on est frappé par la voix à nouveau nasonnée du malade. Température 37°,7, le pouls à 110. L'état général est toujours satisfaisant. Il existe cependant une sensation de contraction thoracique douloureuse. L'état neurologique est inchangé, mais le voile du palais ne se contracte absolument pas.

A midi, brusquement, le malade étouffe, se cyanose, la voix considérablement voilée est inintelligible. Pouls 130, tension artérielle : 17,5-7,5.

On injecte immédiatement un milligramme d'adrénaline intramusculaire. Mais la dyspnée est de plus en plus marquée, la cyanose et l'engorgement considérables. Le pouls est filant, incomptable. La lucidité est parfaite. Le décès survient à midi 15.

L'autopsie a été impossible.

Examens complémentaires. — *Urines :* Albumine : néant. Sucre : 6^{gr},08 p. 100. Acétone : néant.

Liquide céphalo-rachidien : Tension : 13 au manomètre de Claude. Manœuvre de Queckenstedt-Stookey : absence de blocage. Liquide clair. Cytologie : 0,2. Albumine : 0,20. Bordet-Wassermann : négatif.

Examen oculaire (Dr Guillot) : Réflexes normaux. Motilité normale. F. O. : légère congestion papillaire O. D. G., absence stase.

Examen des crachats : Absence de bacilles de Koch. Flore microbienne pauvre, constituée par des tétragènes. Ensemencement pharyngé : présence de cocci, absence de bacilles diptlhériques.

Examen radiographique des poumons (Dr Huguet) : Les ombres hilaires des deux côtés sont augmentées d'opacité et noyées. Un fin réseau beaucoup plus accentué que normalement assombrit les deux hémiplages surtout dans leur sommet et à droite. Les culs-de-sac sont libres. Il n'y a pas de grosses condensations parenchymateuses.

Examen électrique des muscles et des nerfs (Dr Huguet) : Au niveau du *cou* et de la *face* : excitablité normale des muscles. Tous les muscles du *tronc* sont inexcitables.

Au niveau des *membres supérieurs*, tous les muscles des bras sont inexcitables.

Au niveau de l'avant-bras, il existe encore une excitabilité légère au niveau de l'extenseur et des fléchisseurs des doigts à droite, et surtout du fléchisseur de l'index à gauche. Les autres muscles sont inexcitables.

Membres inférieurs :

a. Cuisse gauche : inexcitabilité complète de tous les muscles.

b. Cuisse droite : il reste une très légère excitabilité crurale, plus considérable du vaste externe ; tous les autres muscles sont inexcitables.

c. Jambe gauche : il existe une légère excitabilité au niveau des deux péronés latéraux et des muscles postérieurs. Les muscles de la loge antéro-externe sont inexcitables.

d. Jambe droite : les muscles de la loge antéro-externe sont entièrement inexcitables. Légère excitabilité pour le court péroné latéral. Les muscles fléchisseurs sont un peu moins excitables qu'à gauche.

Cette observation se résume facilement. A la suite de trois injections de vaccin broncho-pneumococcique, pratiquées pour une broncho-pneumonie traînante, un homme de trente-cinq ans fait une réaction vaccinale de type sérique rapidement compliquée d'une polynévrite ascendante aiguë. Celle-ci, après avoir temporairement et partiellement regressé, entraîne la mort du malade par atteinte bulbaire.

Cette observation clinique appelle deux groupes de commentaires ; les uns ont trait à la maladie de Landry, les autres à son étiologie.

Les premiers seront brefs. Du diagnostic de syndrome de Landry, il n'y a, semble-t-il, rien à dire. La séméiologie était complète. On doit cependant souligner l'allure évolutive subaiguë, qui a présenté deux phases, l'une d'installation avec atteinte bulbaire, l'autre de régression, si nette qu'elle a pu même faire envisager la guérison. Mais dans un dernier temps ultra-rapide, les phénomènes bulbaires réapparaissent et emportent le malade.

Soulignons également l'absence de troubles sphinctériens et l'existence de manifestations importantes de réactions électriques, fait peu fréquemment observé.

Par contre, les données étiologiques nous retiendront davantage. Lors de la discussion du diagnostic d'une paralysie ascendante aiguë, il est classique d'envisager d'abord les hypothèses les plus courantes : maladie de Heine-Medin, encéphalite épidémique.

Nous ne nous y arrêterons pas, non plus qu'à la possibilité d'une rage à forme paralytique, comme y a insisté Remlinger récemment (1). Comme le conseille cet auteur en pareil cas, nous avons recherché attentivement la notion d'une morsure antérieure ou même d'un léchage par un animal suspect. Cette recherche a été négative.

L'hypothèse d'une paralysie diphtérique pouvait aussi être facilement éliminée.

Par contre, nous avons pu constater nous-mêmes l'existence de symptômes qui ressortissent habituellement à la maladie sérique. Or, notre malade n'avait pas reçu d'injection de sérum, nous avons pu confirmer ce fait de façon certaine; mais nous savons d'autre part qu'il a été traité par la vaccinothérapie.

De rares observations d'accidents nerveux survenus après des injections de vaccin sont éparses dans la littérature. Le vaccin antityphoïdique paraît, sans doute en raison du fréquent usage qu'on en fait, avoir été le plus souvent en cause. G. Roussy et L. Cornil ont rapporté à la Société de neurologie de Paris, le 15 mai 1919, un cas de monoplégie brachiale sensitive avec ataxie, léger tremblement et attitudes athétosiques, consécutive à une embolie corticale probable. La même année, G. Roussy (2) publie l'observation d'un malade qui présenta une hémiplégie droite avec aphasie à la suite d'une injection antityphoïdique et qui paraît ressortir à la même pathogénie. MM. Etienne, Cornil et Francfort ont signalé également des accidents épileptiques consécutifs à un vaccin antityphoïdique (3). Enfin l'an dernier deux cas de syringomyélie consécutive à une vaccination antityphique ont été rapportés par Lhermitte et Beaugard (4) et par Guillain et Rouques (5). Mais se rapprochant davantage de notre observation est le cas de Guillain et Barre (6) qui a trait à une paralysie ascendante de Landry, survenue à la suite d'une revaccination antityphoïdique et d'évolution rapide vers la mort.

Léri et Boivin (7) ont été plus heureux puisque leur malade guérit rapidement, bien qu'il ait présenté un syndrome de Landry avec atteinte bulbaire.

Enfin, tout récemment, Gayle et Bowen ont publié l'observation clinique et anatomique « d'une myélite ascendante aiguë consécutive à une injection de vaccin antityphoïdique » (8).

Les autres vaccinothérapies sont plus rarement en cause, et à notre connaissance il n'existe guère que les cas de Molin de Teyssieu (poliomyélite aiguë consécutive à une injection de vaccin anticholérique) (9), un de vaccin antivariolique cité par Remlinger (*loc. cit.*) et un cas de maladie de Landry par vaccinothérapie antistreptococcique dû à Hallopeau (10). Nous n'insisterons pas enfin sur les paralysies survenues après un traitement antirabique, qui dans certains cas sont en relation avec un réveil du virus fixe, mais qui dans d'autres observations, et c'est l'avis de Remlinger, pouvaient rentrer dans le cadre des accidents post-vaccinothérapiques que nous venons de signaler.

Quoi qu'il en soit, un fait est remarquable et semble séparer les observations de notre cas personnel : la paralysie s'est toujours installée très rapidement, soit immédiatement, soit dans un délai qui ne dépassait pas une semaine après l'injection. D'autre part, s'il y eut fréquemment choc vaccinal, jamais celui-ci ne s'est traduit par des manifestations dites sériques.

L'importance dans notre cas de ces accidents de type sérique installés parallèlement aux signes nerveux plaide contre l'hypothèse du réveil d'une infection latente à la faveur de la vaccinothérapie, qui peut être légitimement soutenue dans certaines observations.

Aussi bien, sommes-nous amenés à envisager une autre pathogénie, encore qu'elle soit exceptionnelle et discutable. Dans certains cas, rares à la vérité, la vaccinothérapie est capable d'entraîner des troubles d'ordre colloïdoclasique, en tous points comparables à ceux provoqués par la sérothérapie. De ce fait, les paralysies présentées par notre malade peuvent être considérées comme sous la dépendance d'une maladie sérique et se rapprocher alors des accidents nerveux de la sérothérapie, dont notre maître le professeur Roger, soit avec l'un de nous et Mattei (11), soit avec Poursines et Recordier (12), a décrit les multiples aspects.

Considérée sous cet angle, notre observation se

(1) *Presse médicale*, 24 décembre 1932.
(2) *Société de neurologie de Paris*, 5 juin 1919.
(3) *Soc. neurol.*, 31 juillet 1924.
(4) *Rev. neurol.*, avril 1934, p. 556.
(5) *Rev. neurol.*, mai 1934, p. 745.
(6) *Soc. de neurol. de Paris*, 3 juillet 1919.
(7) *Soc. de neurol. de Paris*, 4 décembre 1919.
(8) *Journ. of nervous and mental diseases*, vol. VII-VIII, n° 3, sept. 1933, p. 221.
(9) *Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, 14 janvier 1921.
(10) Cité par H. ROGER, *Gaz. des hôp.*, 21 oct. 1933.
(11) H. ROGER, MATTEI et PAILLAS, *Ann. de méd.*, 1931.
(12) *Arch. de méd. gén. et colon.*, février 1932.

rapproche du syndrome de Landry post-sérothérapique observé par Morichau-Beauchant et Fagort (1) et par Bourguignon (2).

Ainsi, il ressort de cette observation qu'il peut exister après vaccinothérapie des accidents absolument identiques aux accidents sériques : œdèmes, érythèmes, arthralgies, et même un syndrome de Landry. Ces accidents paraissent relever dans les deux cas de la même pathogénie : un choc colloïdoclasique. Certes, ces faits sont exceptionnels ; ils méritent néanmoins d'être signalés.

(1) *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 16 octobre 1924.
(2) *Soc. de neurologie de Paris*, 5 mars 1931.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Rôle du thymus dans la croissance et l'évolution génitale.

Après avoir rappelé les nombreuses discussions poursuivies sur le rôle du thymus en physiologie et en pathologie, M. P. Lereboullet a récemment mis en relief les conclusions qui se dégagent des constatations anatomiques, expérimentales, cliniques et thérapeutiques sur l'action du thymus dans la croissance et l'évolution génitale; il se base notamment sur les recherches qu'il a poursuivies depuis dix ans avec MM. J.-J. Gournay et Odine (*Journées médicales de Bruxelles*, 3 juillet 1935).

Il expose successivement les arguments d'ordre anatomique et physiologique qui montrent l'accroissement du thymus jusqu'à l'âge de la puberté, le début de son involution au moment de la maturité sexuelle, sa persistance si celle-ci ne s'établit pas. Il rappelle les résultats des thymectomies expérimentales amenant la réduction de la taille et du volume des segments squelettiques (Lucien et Parisot), ceux de l'hyperthymisation expérimentale amenant inversement l'accroissement de la longueur des os (Odinet, Arthus). Il expose également les conséquences de la thymectomie sur l'évolution génitale et inversement celles de l'hyperthymisation qui, entre les mains de J. Camus et Gournay, a eu une action remarquable chez des chiens ayant un syndrome adiposogénital expérimental.

Ces conséquences de l'hyperthymisation expérimentale conduisent à pratiquer l'opothérapie thymique en vue de modifier la cryptorchidie et de favoriser l'évolution pubertaire. M. Lereboullet expose les résultats que lui a donnés l'opothérapie thymique dans nombre de cas de cryptorchidie. Il rapporte quelques observations démonstratives des effets de l'opothérapie thymique par voie sous-cutanée sur la croissance et l'évolution génitale, effets tantôt rapides, tantôt plus lents, mais nettement apparents. Si la médication ne supprime pas toujours la nécessité de l'orchidopexie, elle permet de ne la faire qu'au moment favorable et plus facilement. De même dans des cas où l'acte chirurgical a échoué, elle peut permettre aux testicules de se développer et à l'évolution pubertaire de se faire secondairement. Si l'opothérapie par voie digestive n'est pas dépourvue d'action, c'est l'opothérapie sous-cutanée à l'aide d'extraits bien préparés qui paraît sur-tout efficace, à condition que la méthode soit longtemps et méthodiquement employée. L'opothérapie thymique peut également agir sur l'évolution ovarienne, et M. Lereboullet a, avec M. J.-J. Gournay, modifié favorablement des cas de dysménorrhée ancienne, lutté avec succès contre certains cas d'aménorrhée, obtenu la diminution de certains cas d'obésité prépubertaire.

Il rappelle aussi les effets de cette médication dans certains cas d'achondroplasie, où s'affirme son action sur le squelette et dans quelques faits de mongolisme, dans lesquels la croissance physique et intellectuelle est nettement stimulée.

Quelle que soit la large part d'hypothèse qui persiste dans nos conceptions sur la physiologie du thymus, son rôle dans la croissance et l'évolution génitale semble bien établi et son action thérapeutique est certaine, pour peu qu'il soit employé à doses suffisantes et avec ténacité.

J. L.

Drainage spinal par ponctions lombaires répétées.

Si l'utilité des ponctions lombaires répétées est admise sans contestation dans diverses infections du système nerveux et notamment dans les méningites, cette méthode diagnostique et thérapeutique est au contraire très discutée dans les traumatismes craniens où elle constitue une cure à double tranchant de maniement extrêmement délicat. Tel n'est pas l'avis de W. Sharpe (*The Journ. of the Amer. med. Assoc.*, 23 mars 1935), qui considère les ponctions lombaires répétées en vue de l'établissement d'un drainage spinal comme ayant une valeur thérapeutique considérable dans certains cas sélectionnés de lésions traumatiques ou non du système nerveux. Ces ponctions lombaires seraient inoffensives, à condition d'être effectuées correctement ; le manomètre doit toujours être utilisé, et la pression ne doit pas être abaissée au-dessous de la moitié de la pression initiale. Dans le type le plus fréquent de l'hémorragie sous-arachoïdienne ntracranienne ou spinale d'origine traumatique, qu'il s'agisse de l'adulte, de l'enfant ou du nouveau-né, dans les hémorragies sous-arachoïdiennes spontanées du sujet âgé, les ponctions répétées et le drainage spinal ont non seulement réduit la mortalité, mais encore donné un pourcentage plus élevé de récupération fonctionnelle. Le drainage spinal combiné à la déshydratation a réduit de 20 p. 100 les indications du drainage cranien opératoire dans les traumatismes céphaliques de l'adulte et de plus de 50 p. 100 chez le nouveau-né.

Jean Lereboullet.

Accidents nerveux par embolie gazeuse au cours du pneumothorax artificiel.

Les accidents nerveux brutaux, parfois graves, observés au cours d'une ponction ou d'une insufflation pleurale, restent tout à fait exceptionnels; leur pathogénie reste par ailleurs des plus discutée. G. Namini (*Minerva medica*, 5 mai 1935) rapporte l'observation d'un homme de dix-neuf ans, atteint de tuberculose pulmonaire, chez qui, au cours de la quatrième insufflation pour pneumothorax droit, alors que l'aiguille venait d'être enfoncée et que le manomètre oscillait normalement, présenta brusquement une syncope grave qui dura une dizaine de minutes ; puis tout rentra dans l'ordre. Mais dans les vingt-quatre heures qui suivirent apparurent de la cépha-

lée, quelques nausées, puis une notable diminution de la force et de la motilité du bras gauche ainsi qu'une certaine obnubilation. Enfin, tandis que la paralysie brachiale se complétait et qu'apparaissait une paralysie faciale du même côté, on constata pendant quarante-huit heures des accès épileptiques tonico-cloniques. En même temps. on observait un emphysème sous-cutané qui de la fossette sus-claviculaire avait envahi la région du cou, puis l'hémithorax droit. L'auteur nota en outre une exagération des réflexes du membre inférieur gauche avec signe de Babinski et un nystagmus horizontal extrêmement intense, surtout au moment des crises convulsives.

Tous ces symptômes disparurent progressivement en quelques jours, et huit jours après tout était rentré dans l'ordre. Le malade mourut quatre mois plus tard, mais l'autopsie resta complètement négative en ce qui concerne le système nerveux. L'auteur pense que le caractère tardif des accidents permet d'éliminer leur origine réflexe et qu'il s'agit d'une embolie gazeuse vraisemblablement due à la rupture d'une adhérence avec ouverture d'un vaisseau veineux pulmonaire ne pouvant se collaber du fait de ce processus fibreux ; par cette voie se serait faite une aspiration d'air progressive suffisante pour expliquer les accidents observés.

JEAN LEREBOULLET.

L'influence du diencéphale sur la pression artérielle.

Le Dr BRAUN MENENDEZ (*Rev. Arg. de cardiologia* t. I, n° 5, novembre-décembre 1934) résume tout d'abord les travaux consacrés à la question, puis apporte ses expériences personnelles. Ses conclusions sont les suivantes :

1° En séparant le cerveau du cervelet et de la protubérance par une coupe au niveau des pédoncules cérébraux, il se produit d'importantes modifications de la pression artérielle qui semblent dépendre surtout de l'hémorragie et du shock consécutifs à l'opération.

2° Malgré la séparation du cerveau du reste du système nerveux central, les réflexes régulateurs de la pression artérielle qui ont leur origine dans le sinus carotidien se font normalement. Dans les mêmes conditions expérimentales, l'action pressive de l'adrénaline et l'action pressive de l'excitation faradique du bout central du vague se produisent également.

3° Le centre vasomoteur principal est donc situé dans le bulbe, puisque la suppression du cerveau ne supprime pas les effets presseurs et dépresseurs que provoquent normalement les moyens ci-dessus indiqués.

4° Le centre vasomoteur trouvé par Karplus et Kreidl dans la région du corps de Luys interviendrait dans les réactions vasomotrices psychiques ou sensorielles. Il est possible que ce centre influe sur le centre principal qu'est le centre bulbaire.

MAURICE DÉROT.

Modifications électrocardiographiques produites par l'application d'ondes courtes.

A.-E. ROFFO et A. TAQUINI (*Bull. de l'Institut de méd. exp.*, n° 35, avril 1934, p. 53). L'application d'ondes courtes amorties de 28 mètres provoque les modifications électro-cardiographiques suivantes : profondeur augmentée de q, dénivellement de S. T., disparition de S, inversion de T, T pointu. Ces modifications rappellent celles que provoque le déficit de la circulation coronarienne.

M. DÉROT.

Diagnostic et traitement des calcifications périscapulo-humérales.

BERNARDBERG, BONHOURE et JOST (*Medicina catalana*, 15 février 1935, n° 17) distinguent deux syndromes de calcifications périarticulaires. Dans le premier, la lésion est intraveineuse. Dans le second, l'insertion tendineuse du sous-épineux est le siège de la concrétion. Ces deux syndromes peuvent se rencontrer dans des maladies différentes. Pour le premier, il s'agit en général de syphilis ou de rhumatisme ; pour le second, de traumatisme ou de dysparathyroïdie. Il existerait dans ce dernier cas des troubles vasomoteurs locaux. Au point de vue thérapeutique, il faut d'abord traiter la cause : syphilis, rhumatisme. Après échec du traitement médical, on utilisera la radiothérapie, l'infiltration des ligaments périarticulaires et articulaires à la novocaïne et enfin l'intervention sanglante.

M. DÉROT.

Recherches nouvelles pour servir à l'étude de la stérilité matrimoniale et de quelques troubles de la fécondation.

BRUJAS (*Médicina catalana*, n° 16, 15 janvier 1935) pense que la stérilité résulte de facteurs complexes. Les processus inflammatoires génitaux, les avitaminoses ne sont pas tout en la matière. Le problème de la stérilité gravite autour de l'examen des spermatozoïdes, de l'étude de la vitalité des ovules et de la recherche du groupe sanguin des partenaires. C'est bien souvent un désaccord organique entre des conjoints appartenant à des groupes sanguins différents qui est à la base d'une stérilité matrimoniale. Cette même dysharmonie organique interviendrait encore dans la production de la toxémie gravidique et des avortements, au moins à titre de cause favorisante.

M. DÉROT.

Contribution à l'étude de la maladie de Pick.

H.-M. PINERO et ROQUE ORLANDO (*Revista de criminologia, psiquiatria y medicina legal*, Buenos-Aires, janvier-février 1935), à propos d'un cas de démence progressive avec troubles du langage, où il existait une atrophie symétrique des lobes fronto-pariétaux, rappellent la symptomatologie de la maladie de Pick et donnent la bibliographie de la question.

HENRI DESOILLE.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA NEUROLOGIE EN 1935

PAR MM.

A. BAUDOUIN et H. SCHAEFFER

Le deuxième Congrès neurologique international, qui vient de se tenir à Londres du 29 juillet au 2 août 1935, a été l'événement le plus saillant de la vie neurologique de cette année. Nos lecteurs trouveront ailleurs, sous la plume de M. Jean Lereboullet, un compte rendu détaillé des séances scientifiques : nous voulons simplement rapporter ici quelques brèves impressions sur cette importante réunion.

Elle a remporté un succès complet et réuni de très nombreux adhérents venus de toutes les parties du monde. L'organisation matérielle a été remarquable et nous devons tous remerciements et félicitations à ceux qui ont supporté la lourde tâche d'en régler l'ensemble et les détails : M. Gordon Holmes, président ; M. Kinnier Wilson, secrétaire général ; MM. Critchley et Carmichael, secrétaires ; M. Feiling, trésorier. Ils étaient assistés d'un état-major nombreux et nous n'aurons garde d'oublier le Comité des Dames dont les membres rivalisèrent de bonne grâce et d'empressement auprès de chacun. Les séances ont eu lieu dans le cadre majestueux de l'University College. Pour les réunions générales, tous les congressistes tenaient à l'aise dans le grand hall, belle salle de fêtes revêtue de boiseries ; pour les séances partielles on se divisait entre les nombreux amphithéâtres de l'Université.

Les sujets mis à l'ordre du jour étaient les suivants : les épilepsies (présidents : MM. Marburg et Donaggio) ; physiologie et pathologie du liquide céphalo-rachidien (président : M. Foerster); les fonctions des lobes frontaux (président : M. H. Claude) ; l'hypothalamus et la représentation centrale du système autonome (président : M. Brouwer). Ce sont là de bien vastes problèmes : les exposés des rapporteurs prirent beaucoup de temps, au détriment peut-être de leur discussion. Des communications furent faites, en outre, sur des sujets divers. Beaucoup furent fort intéressantes, mais il faut signaler tout spécialement la magnifique conférence donnée par le professeur Foerster sur « le cortex moteur chez l'homme », à la lumière de l'œuvre d'Hughlings Jackson dont on fêtait le centenaire.

A la fin de la dernière séance plénière, il fut décidé que le prochain Congrès international de neurologie aurait lieu dans quatre ans, et à Copenhague. L'attraction d'un beau voyage aux pays scandinaves a certainement été pour beaucoup dans le choix de la capitale danoise. Cette réunion sera préparée par les soins des professeurs Christiansen (Copenhague) et Monrad-Krohn (Oslo). Souhaitons qu'il serve aussi bien la cause de la Neurologie que l'ont fait les Congrès de Berne et de Londres.

En dehors du Congrès de Londres, d'autres réunions neurologiques ont eu lieu cette année, qui ont présenté un grand intérêt. Le Congrès des Sociétés d'oto-neuro-ophtalmologie s'est tenu à Nice au moment des vacances de Pâques (15-18 avril 1935). Les lecteurs du *Paris médical* en ont trouvé le compte rendu dans le numéro du 29 juin : rappelons que la question mise à l'ordre du jour était « les abcès du cervelet » et qu'elle a été remarquablement rapportée par MM. Ramadier et Caussé (otologie), André-Thomas et Barré (neurologie), Velter (ophtalmologie).

Enfin le Congrès des aliénistes et neurologistes de langue française s'est tenu à Bruxelles du 22 au 28 juillet 1935. Nous ne retiendrons ici que la partie neurologique de cette réunion : elle ne s'attaquait à rien moins qu'au problème de l'hystérie. Un courant d'opinion s'est dessiné, au cours de ces dernières années, en faveur de l'origine organique des troubles hystériques : que faut-il penser de cette conception ? On ne saurait trouver de meilleur guide, sur ce terrain difficile, que le rapport de M. Ludo van Bogaert : « l'hystérie et les fonctions diencéphaliques ».

Pour composer la revue de cette année, nous avons choisi les sujets suivants qui ont fait l'objet d'études récentes et étendues :

1° Les ramollissements protubérantiels ;

2° Les syndromes parkinsoniens d'origine syphilitique ;

3° Quelques données récentes sur les encéphalites épidémiques ;

4° Les syndromes du noyau rouge ;

5° La pathogénie de l'hémorragie cérébrale (1).

Les ramollissements protubérantiels. — La pathologie vasculaire de l'encéphale constitue toujours, comme l'avait montré Charcot, la base la plus solide de la méthode anatomo-clinique. Elle est particulièrement précieuse pour l'étude du mésencéphale et de la protubérance qui nous intéresse dans le cas présent.

Les ramollissements protubérantiels ont été l'objet de travaux déjà anciens parmi lesquels nous citerons ceux de Oppenheim et Siemerling (1884), d'Halipré, de Comte, de Raymond, de Lewandowsky, de Pierre Marie, et ceux plus récents de Mme Dejerine et Jumentié, et de Lhermitte. Mais on ne saurait trop insister sur l'intérêt des recherches de Charles Foix et Hillemand qui précisèrent les irrigations et les différents territoires vasculaires de la protubérance. Ils mirent ainsi en lumière la topographie identique et la symptomatologie immuable

(1) Malgré que cette dernière question ait fait, dans ce journal, l'objet d'une excellente revue de M. DE SÈZE (*Paris médical*, 28 avril 1934), nous nous sommes crus autorisés à y revenir cette année, à cause de son importance.

des foyers de ramollissement liés aux mêmes lésions vasculaires.

Dans une récente et fort intéressante thèse, le Dr Trelles (1) a apporté, avec de nombreux documents personnels, une intéressante revue générale sur cette question. Nous en présenterons un bref résumé.

La protubérance est au point de vue anatomique un carrefour des plus important, que traversent les grandes voies motrices, sensitives et cérébelleuses. En outre elle contient les noyaux de la VIe et de la VIIe paire, la partie supérieure du noyau de la VIIIe paire, le début de la longue racine descendante du trijumeau, et constitue un centre de connexions entre les différents systèmes oculo-moteur, acoustique, vestibulaire, etc. Topographiquement, elle est constituée par deux parties, le pied et la calotte.

La protubérance est irriguée par trois ordres d'artères, les paramédianes, les circonférentielles courtes, et les circonférentielles longues.

Les artères paramédianes qui naissent du tronc basilaire irriguent le pied, c'est-à-dire le faisceau pyramidal, les noyaux gris du pont, les fibres protubérantielles antérieures, moyennes et postérieures et la partie juxta-médiane du ruban de Reil.

Les artères circonférentielles courtes naissent du tronc basilaire, une ou deux d'entre elles peuvent naître des cérébelleuses moyenne ou supérieure. Elles se distribuent aux trois cinquièmes externes de la face antérieure de la protubérance et tiennent sous leur dépendance le pédoncule cérébelleux moyen au moment où il aborde la partie latérale du pont de Varole, et la partie externe du ruban de Reil.

Les artères circonférentielles longues comprennent les cérébelleuses moyenne et supérieure qui, après avoir fourni quelques rameaux au pont, s'éloignent de lui.

Reste la région de la calotte, dont l'irrigation très complexe dépend à la fois des artères paramédianes et des circonférentielles. Il faut distinguer d'une part le tiers inférieur de la calotte vascularisé par les circonférentielles courtes et probablement la cérébelleuse moyenne, et les deux tiers supérieurs de la calotte irrigués en totalité par les branches protubérantielles de l'artère cérébelleuse supérieure.

Nous décrirons successivement :

1° *Les syndromes cliniques consécutifs au ramollissement du territoire paramédian ;*

2° *Les syndromes des circonférentielles courtes ;*

3° *Les syndromes mixtes ;*

4° *Les syndromes des circonférentielles longues.*

1° Le syndrome du territoire paramédian peut se manifester sous deux aspects cliniques différents.

a. L'HÉMIPLÉGIE PROTUBÉRANTIELLE, dont les caractères ont été fixés par Ch. Foix et Hillemand : la rapidité et la brutalité même de l'hémiplégie, l'absence de monoplégie et de symptômes cérébelleux, l'absence d'aphasie dans l'hémiplégie droite chez le droitier, l'absence fréquente d'ictus avec perte de connaissance, l'absence de retentissement psychique. Ces traits montrent à la fois les caractères qui rapprochent cette hémiplégie de l'hémiplégie capsulaire, et aussi ceux qui l'en séparent.

Trelles apporte quelques détails à cette description. Si l'hémiplégie protubérantielle a pour caractère d'être totale, c'est-à-dire d'intéresser également toutes les parties du corps, exceptionnellement elle peut être élective et avoir une prédominance crurale.

L'hémiplégie protubérantielle est presque toujours purement motrice, mais l'existence de lésions concomitantes dans d'autres territoires de la protubérance peut expliquer la présence de troubles de la sensibilité objective, de douleurs à type thalamique, de paralysie latérale du regard vers le côté sain. Ces faits exceptionnels traduisent l'existence de plusieurs foyers de ramollissement.

b. LA PARAPLÉGIE PROTUBÉRANTIELLE, exceptionnelle à vrai dire, peut revêtir tous les caractères d'une paraplégie d'origine spinale. Barré en avait démontré l'existence, mais, pénétré de l'opinion classique que les fibres cortico-spinales sont mélangées les unes aux autres dans la protubérance, se basait, pour expliquer cet aspect clinique paradoxal, sur les dissemblances physiologiques entre les fonctions des membres supérieurs et inférieurs, les premières étant volontaires, les secondes automatiques.

Lhermitte et Trelles considèrent que cette paraplégie s'explique seulement par la réalisation des deux conditions suivantes : l'existence d'un double ramollissement paramédian distal et symétrique ; la persistance, chez certains sujets tout au moins, de la distribution somatotopique des fibres motrices jusque dans la protubérance, les fibres ventrales étant destinées au membre supérieur, les fibres dorsales au membre inférieur.

Barré insiste avec raison dans ces paraplégies sur l'atteinte parfois discrète des membres supérieurs, qui peut permettre d'écarter leur origine spinale, et d'éviter une erreur de diagnostic à peu près habituelle dans ces cas.

2° Les syndromes des circonférentielles courtes. — Moins fréquents que les précédents, leur tableau clinique est également plus variable, car il dépend du siège de l'oblitération vasculaire. On peut en décrire deux types :

a. L'HÉMIPLÉGIE CÉRÉBELLEUSE de Pierre Marie et Foix, véritable syndrome latéral par section du pédoncule cérébelleux moyen, dont l'observation reste unique jusqu'ici.

b. L'HÉMIPLÉGIE RAPIDEMENT RÉGRESSIVE AVEC HÉMIANESTHÉSIE est la forme clinique la plus fréquente. Les troubles moteurs sont légers et rapidement régressifs. Les troubles sensitifs sont marqués et définitifs, tantôt à type d'anesthésie dissociée syringomyélique, tantôt à type d'anesthésie totale avec troubles de la sensibilité profonde, parfois

(1) J.-O. TRELLES, Les ramollissements protubérantiels. Etude clinique et anatomique. Un volume de 303 pages, 1935, Doin et Cie éditeurs, à Paris.

même avec des douleurs spontanées à type thalamique.

Ce syndrome souvent n'est pas pur, et s'accompagne de troubles moteurs, ou de myoclonies vélo-palato-pharyngo-laryngées.

3° **Les syndromes par ramollissements complexes** sont constitués par les syndromes pseudo-bulbaires. On peut dire qu'il en existe schématiquement deux types :

Les pseudo-bulbaires banaux dont rien, si ce n'est peut-être la prédominance des troubles moteurs aux membres inférieurs, ne permettrait de soupçonner le siège bulbaire des lésions ;

Les pseudo-bulbaires à forme pseudo-cérébelleuse, sur lesquels ont insistés Lhermitte et Cuel, chez lesquels l'incoordination liée à l'atteinte des fibres ponto-bulbaires vient donner une note particulière et orienter une localisation.

4° **Les syndromes de la calotte** sont les plus malaisés à schématiser, parce que les territoires artériels sont imprécis et mal définis.

Cliniquement on peut diviser ces syndromes en deux catégories, suivant qu'ils sont liés à un ramollissement total ou à un ramollissement partiel de la calotte.

a. Le SYNDROME TOTAL est lié à une lésion de la cérébelleuse supérieure, mais l'étendue des lésions est différente suivant que les rameaux protubérantiels de cette artère sont seuls touchés, ou que l'oblitération siège près de son origine, auquel cas l'hémisphère cérébelleux et le noyau dentelé sont intéressés en même temps que la protubérance. Dans l'un et l'autre cas le syndrome clinique n'est, semble-t-il, pas très différent, si ce n'est que dans le second le syndrome cérébelleux est plus marqué.

Ce syndrome semble se caractériser du côté de la lésion par des troubles cérébelleux, et parfois par une paralysie latérale du regard ; du côté opposé, par des troubles de la sensibilité globaux ou à type de dissociation syringomyélique ; par l'absence de myoclonies vélo-palatines. Toutefois il peut exister des variations dans ce syndrome, et c'est ainsi que P. Rudaux, en se basant sur le travail de Schuster, considère que le syndrome total de la calotte est caractérisé par des troubles sensitifs et cérébelleux du côté opposé à la lésion.

b. Les SYNDROMES PARTIELS DE LA CALOTTE peuvent se présenter sous des aspects cliniques assez différents :

A. Les *syndromes sensitifs*, qui peuvent revêtir le type de l'*hémianesthésie douloureuse et thermique* à laquelle peuvent s'associer des douleurs spontanées simulant alors le syndrome thalamique, ou le syndrome latéral du bulbe (syndrome de Wallenberg) ; l'*héminanesthésie dissociée à type tabétique* qui, isolée, est rare ; l'*hémianesthésie à topographie radiculaire* et à allure pseudo-corticale, tout à fait exceptionnelle.

B. Les *paralysies du regard latéral* connues depuis Foville, liées à une lésion de la bandelette longitudinale postérieure du même côté, exceptionnellement isolées, le plus souvent associées à des troubles sensitifs ou moteurs.

C. Le *syndrome myoclonique de la calotte*, assez rare, est constitué par des contractions rapides, permanentes, synchrones et rythmées, intéressant plusieurs groupes musculaires à fonction respiratoire. Leur fréquence varie de 40 à 180, 110 en moyenne. Ce syndrome peut être uni ou bilatéral, intéresse de préférence les muscles du voile du palais, du pharynx, du larynx, de l'ostium tubaire, du plancher de la bouche, et d'autres encore.

Charles Foix et ses collaborateurs placent à l'origine de ces myoclonies une lésion du faisceau central de la calotte.

Van Bogaert et Bertrand s'inscrivent contre cette opinion et incriminent les olives bulbaires.

Guillain et Mollaret pensent que les myoclonies résultent d'un déséquilibre des éléments contenus dans le triangle formé par le noyau rouge, l'olive et le noyau dentelé.

Lhermitte, Trelles et G. Lévy pensent que dans ce triangle le faisceau central de la calotte et l'olive bulbaire représentent les points les plus fréquemment atteints.

Walter Freemann apporte un avis analogue et montre que le trouble fonctionnel est croisé par rapport à l'olive, et direct par rapport au noyau dentelé.

Guillain, Mollaret et Bertrand montrèrent ultérieurement que la lésion olivaire seule était nécessaire et suffisante pour l'éclosion du syndrome myoclonique.

Lhermitte a insisté sur le fait qu'outre le siège il fallait tenir compte de la qualité des lésions ; que la dégénérescence hypertrophique de l'olive était nécessaire pour créer des myoclonies, car toutes les lésions olivaires n'en déterminent pas. Or cette dégénérescence hypertrophique de l'olive semble pouvoir être soit primitive, soit secondaire à une atteinte primitive du noyau dentelé, soit à une lésion primitive du faisceau central de la calotte dans son trajet protubérantiel, et ceci par ordre de fréquence croissante.

En tout état de cause, il semble bien que la dysfonction olivaire soit à la base des myoclonies vélo-palatines. La lésion olivaire réagirait sur le noyau dentelé qui lui-même, par l'intermédiaire du pédoncule cérébelleux supérieur, du noyau rouge, du faisceau central de la calotte et peut-être d'autres fibres tegmentaires encore, réagirait à son tour sur les noyaux des VIIe, IXe, X^{e}, XIe et XIIe paires craniennes.

Les syndromes parkinsoniens d'origine syphilitique. — Le rôle de la syphilis dans l'étiologie de la maladie de Parkinson à déjà été depuis longtemps signalé. Dans son traité de pathologie Oppenheim signale que sur 7 cas de maladie de Parkinson l'un d'eux avait des antécédents spécifiques.

Dans le traité de neurologie de Lewandowsky, Forster et Lewy rapportent l'existence occasionnelle

d'antécédents spécifiques chez les parkinsoniens.

Eshner, pour lequel il n'existait que peu de rapports entre la syphilis et la maladie de Parkinson, cite néanmoins 11 cas de tabes chez lesquels ultérieurement une maladie de Parkinson évolua.

La valeur de ces faits anciens est difficile à apprécier, car il n'y eut chez ces malades ni examen sérologique, ni ponction lombaire.

Souques, dans son rapport en 1921, estime que la syphilis n'est pas une cause fréquente de la maladie de Parkinson, et note que chez 20 parkinsoniens classiques un seul avait des réactions humorales positives dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Rappelons encore, parmi les travaux les plus importants sur ce sujet, l'article de Kinnier Wilson et Stanley Coob (1) sur les mésencéphalites syphilitiques, où ces auteurs rapportent 4 cas de syndromes parkinsoniens associés soit au tabes, soit à la paralysie générale.

Irving Pardee (2) en 1927 apporta quelques observations personnelles et fit une mise au point de la question.

Plus récemment, l'un d'entre nous avec Bize (3) apporta quelques observations nouvelles ; et surtout le professeur Guillain (4), dans un article richement documenté auquel nous ferons de larges emprunts, a rapporté 18 observations personnelles. Cet auteur étudia successivement :

I. Les syndromes parkinsoniens avec antécédents syphilitiques, ayant un Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien, ou n'ayant pas eu de ponction lombaire ;

II. Les syndromes parkinsoniens avec réactions humorales positives dans le liquide céphalo-rachidien ;

III. Les syndromes parkinsoniens chez des tabétiques ou chez des paralytiques généraux.

I. — Parmi les malades de la première catégorie, Guillain rapporte 7 observations de parkinsoniens âgés de cinquante-cinq à soixante-douze ans, ayant eu une syphilis dans la jeunesse, présentant un syndrome parkinsonien unilatéral ou généralisé typique. Deux de ces malades avaient en outre un signe d'Argyll Robertson partiel ou complet. L'un d'eux avait également des signes pyramidaux avec clonus du pied et signe de Babinski. Sur ces 7 malades, dans 5 cas, l'examen du liquide céphalo-rachidien n'avait pu être pratiqué. Dans l'un d'eux le Wassermann était positif dans le sang. Sur les 2 cas restants, dans l'un le sang et le liquide étaient normaux, dans l'autre le Wassermann était positif dans le sang et négatif dans le liquide, bien que ce dernier présentât une légère albuminose.

C. Guillain considère que dans ces cas le rapport étiologique entre la syphilis et la maladie de Parkinson n'est pas certain. Pour qu'il en soit ainsi, il faut que le Wassermann du liquide céphalo-rachidien soit positif.

Des observations du même ordre ont été rapportées en assez grand nombre. Rappelons celle de Hugo Mella et Katz, ayant trait à un homme de quarante-quatre ans parkinsonien avec signe d'Argyll et abolition des réflexes rotuliens, Wassermann positif dans le sang, négatif dans le liquide qui contient 52 éléments. Le malade meurt, et l'examen histologique montre des lésions d'infiltration périvasculaire des noyaux centraux bien suggestives en faveur de la syphilis, de l'atrophie des lobes frontaux, de la leptoméningite chronique. Les auteurs hésitent pour conclure entre la syphilis et l'encéphalite.

Covisa et Bejarno rapportent le cas de trois spécifiques sans signes pupillaires ni modifications des réflexes tendineux. Le syndrome parkinsonien s'installa après la grippe. Chez deux de ces malades il fut amélioré par le traitement spécifique, qui resta sans succès chez le troisième malade. Les auteurs pensent que le rôle de la grippe a été de fixer le virus spécifique sur les noyaux centraux.

Jarricot rapporte le cas d'un homme de cinquante-quatre ans avec un hémisyndrome parkinsonien et un Wassermann positif dans le sang, dont les symptômes rétrocédèrent sous l'action du traitement spécifique.

II. — C. Guillain rapporte ensuite 6 observations de parkinsoniens dont les réactions humorales étaient positives dans le liquide céphalo-rachidien. Il s'agit de sujets plus jeunes, entre trente-six et cinquante-deux ans. Tous ces malades présentaient un syndrome parkinsonien typique. L'un d'entre eux avait un signe d'Argyll et un autre des réactions pupillaires paresseuses. Chez l'un d'eux il existait en outre des crises d'épilepsie jacksonienne, des signes pyramidaux et des troubles de la parole, et le malade évolua vers la paralysie générale. Tous ces malades avaient une réaction albumino-cytologique dans le liquide avec Wassermann positif. Les réactions humorales étaient positives dans le sang chez tous ces malades, hormis un. Chez trois malades sur six qui purent être traités et suivis ; l'un évolua vers la paralysie générale, un autre ne tira pas de bénéfice appréciable du traitement, le troisième fut largement amélioré.

Des observations comparables se retrouvent en assez grand nombre dans la littérature.

Urechia rapporte le cas d'un parkinsonien de soixante-six ans avec absence de réflexes pupillaires, et réactions humorales positives dans le sang et le liquide, amélioré par le traitement spécifique.

Lafora signale le cas d'un parkinsonien de vingt et un ans avec Wassermann positif dans le liquide.

Pette rapporte une observation anatomo-cli-

(1) K. Wilson et St. Coob, Mesencephalitis syphilitica (*The Journal of neurology and psychopathology*, mai 1924).

(2) Irving Pardee, The role of syphilis in the parkinsonian syndrome (*Arch. of neur. and psych*, t. XXVII, p. 662, 1927).

(3) H. Schaeffer et Bize, Maladie de Parkinson et syphilis (*La Médecine*, 16e année, n° 2, p. 137, février 1935).

(4) Georges Guillain, Les syndromes parkinsoniens d'origine syphilitique (*Le Progrès médical*, n° 23, p. 978, 8 juin 1935).

nique de parkinsonien avec réactions humorales positives dans le sang et le liquide ; l'examen histologique montra des lésions spécifiques des ganglions de la base.

Boas signale le cas d'un syndrome parkinsonien avec réactions humorales dans le sang et le liquide chez un homme de cinquante-cinq ans. Mêmes constatations de la part d'Arène chez un malade ayant contracté la syphilis deux ans avant, dont les signes sérologiques furent améliorés par le traitement.

Pardee rapporte deux observations de parkinsoniens dont l'un avec signe d'Argyll et réactions humorales positives dans le sang et le liquide. James Ayer signale à ce propos qu'il a observé 3 cas de syndromes parkinsoniens avec toutes réactions humorales également positives.

Weldemiro Pires mentionne 4 observations de parkinsoniens avec réactions humorales positives dans le liquide, âgés respectivement de vingt-deux, cinquante-deux, cinquante-sept et soixante-six ans. Le premier de ces malades fut amélioré par le novarsénol. Cet auteur cite également un cas de Nonne de parkinsonisme avec aréflexie pupillaire et réactions humorales positives chez un sujet de vingt ans.

Knud Krabbe a observé un parkinsonien avec crises oculogyres, réaction albumino-cytologique et Wassermann positif dans le liquide céphalo-rachidien.

Helsper a également observé des crises oculogyres chez un syphilitique parkinsonien.

Bakker signale aussi un parkinsonien avec crises oculogyres chez un syphilitique, mais ce malade avait des réactions humorales négatives dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, ce qui rend le cas discutable.

Basch et Seidmann rapportent un cas d'hémisyndrome parkinsonien chez un homme de cinquante-huit ans avec réactions humorales positives dans le sang et le liquide, amélioré par le traitement spécifique.

III. — C. Guillain rapporte 5 cas de syndromes parkinsoniens chez des tabétiques. Chez ces sujets dont l'âge varie de trente-six à soixante-quatre ans, et qui présentaient des symptômes plus ou moins complets de la série tabétique (signe d'Argyll, abolition des réflexes tendineux), on voit se développer progressivement des syndromes parkinsoniens soit bilatéraux, soit unilatéraux (2 cas). Tous ces malades avaient des réactions humorales franchement ou semi-positives dans le liquide céphalo-rachidien. Dans un de ces cas les examens humoraux ne purent être pratiqués.

Les faits d'association de maladie de Parkinson et de tabes ne sont pas exceptionnels. Les premiers furent rapportés par Heimann, Placzek, Weil, Rhein, Stintzing, Brans, Eshner, Kurt, Mendel, etc..

Carl D. Camp rapporte chez un homme de cinquante-trois ans un syndrome parkinsonien typique, des signes de la série tabétique, et des réactions humorales positives dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Marinesco a rapporté une observation anatomo-clinique de maladie de Parkinson chez un tabétique avec réactions humorales positives. L'autopsie montra des lésions médullaires tabétiques, une raréfaction des cellules du locus niger avec des lésions vasculaires, et des lésions des noyaux centraux.

Tyczka signale aussi un hémisyndrome parkinsonien chez un tabétique, qu'il considère comme d'origine syphilitique.

Garcin et Laplane rapportent l'observation d'une femme de trente-cinq ans ayant un syndrome parkinsonien typique et un tabes fruste, un Wassermann positif dans le sang, négatif dans le liquide céphalo-rachidien, qui présentait seulement de la pleiocytose. Sous l'influence du traitement spécifique, le syndrome parkinsonien disparut, les signes de la série tabétique ne furent pas modifiés.

Chavany et Lévy signalent chez un homme de cinquante-six ans une maladie de Parkinson typique et un tabes. Le liquide céphalo-rachidien était normal, le malade n'avait pas de douleurs fulgurantes, pas de troubles de la sensibilité profonde, pas d'ataxie! Se fondant sur ces faits, ces auteurs font rentrer les cas de ce malade dans le cadre de la thromboparalysie à forme de tabes de Wertheim Salomonson.

Sous le nom de *thromboparalysis tabioformis cum dementia*, Wertheim Salomonson en 1899 avait proposé d'isoler une maladie spéciale autonome, constituée par un syndrome tabétique fruste incomplet, où l'ataxie était discrète, les signes pupillaires souvent absents, les troubles des sphincters légers, les douleurs fulgurantes rares, associé à de l'hypertonie. Un léger état démentiel n'était pas exceptionnel. Le syndrome n'était pas d'origine syphilitique. Les examens anatomiques de Brouwer et de Winckler qui ne trouvaient pas dans la moelle de ces malades des lésions du type tabétique, mais seulement des altérations séniles, de la sclérose périvasculaire, semblaient confirmer l'opinion de Wertheim Salomonson, qu'il soutenait encore en 1921. La thromboparalysie tabétiforme représente-t-elle bien une entité nosographique ? Mérite-t-elle l'autonomie que voulait lui conférer son auteur? Il est permis d'en douter. Elle est en tout cas entièrement distincte des faits que nous avons envisagés, soit l'association de tabes et de syndromes parkinsoniens d'origine syphilitique.

IV. — L'association du syndrome parkinsonien et de la paralysie générale est loin d'être rare. Elle a été mentionnée par divers auteurs : Reuter, Maillard, Knud Krabbe, Gibson, Worington,

Urechia a rapporté une observation antomo-clinique de syndrome parkinsonien typique et de paralysie générale associés. L'examen histologique montrait les lésions classiques de la paralysie générale, et des lésions des noyaux centraux et du locus niger.

Stack signale que chez 65 paralytiques généraux on trouve 40 fois des signes cliniques du parkinsonisme. L'examen clinique montre dans ces cas des lésions du noyau caudé et du putamen.

Wichert a observé dans 3 cas de paralysie générale des signes du parkinsonisme typique. Helspar rapporte un fait semblable.

Wigton insiste sur le fait que les symptômes parkinsoniens peuvent figurer cliniquement parmi les premières manifestations de la paralysie générale. Les examens humoraux permettent seuls de faire le diagnostic dans ces cas.

V. — C'est avec raison que le professeur Guillain propose de séparer du parkinsonisme syphilitique un certain nombre de syndromes cliniques qui s'en rapprochent. Il faut signaler d'abord les cas de striatite syphylitique rapportés par Lhermitte, liés à l'existence de lésions vasculaires des noyaux centraux, et qui s'apparentent plus ou moins aux formes parkinsoniennes des pseudo-bulbaires et des lacunaires sur lesquelles avait insisté Brissaud. Dans ces cas il existe d'ailleurs souvent des signes de la série pyramidale qui n'existent jamais chez les parkinsoniens. C'est dans ce cadre que rentrent les faits rapportés par C. et O. Vogt et Brzczicki, et sans doute aussi ceux de Barré et Reys.

L'ensemble des faits cliniques que nous venons de rapporter est fort instructif, et nous permet quelques déductions intéressantes.

Les syndromes parkinsoniens d'origine syphilitique sont indiscutables, et leur existence repose sur des bases cliniques, humorales et anatomiques. Toutefois, étant donnée la fréquence de la maladie de Parkinson, il faut reconnaître que la syphilis n'intervient que comme un facteur très exceptionnel de cette affection. Ce n'est pas en effet parce qu'un syndrome parkinsonien survient chez un syphilitique, que l'infection tréponémique en est obligatoirement la cause. Des infections multiples peuvent se rencontrer chez un même sujet. L'existence de syndromes parkinsoniens d'origine encéphalitique chez d'anciens spécifiques est loin d'être exceptionnelle. Mais dans certains cas il est plus malaisé de faire le départ entre les divers facteurs étiologiques, et il semble bien que dans certains cas une infection aiguë, la grippe dans les cas de Covisa et Bejarno, ait eu pour rôle de localiser l'infection spécifique sur les noyaux centraux.

La syphilis peut réaliser des syndromes parkinsoniens au moyen de processus antomiques divers. Elle peut le faire en déterminant des lésions de vascularite chronique qui ont perdu leur cachet spécifique, et ne sont plus sensibles au traitement. Elle peut également être la cause de striatites aiguës syphilitiques suivies de processus cellulaires abiotrophiques qui s'extérioriseront par un syndrome parkinsonien.

C. Guillain estime que ces cas de parkinsonisme qui ne reconnaissent plus comme cause un processus syphilitique évolutif ne méritent pas de rentrer dans le parkinsonisme syphilitique. C'est la question d'interprétation, mais cette opinion nous paraît défendable.

Et C. Guillain considère que les véritables syndromes parkinsoniens syphilitiques s'observent chez des sujets plus jeunes, et ce diagnostic ne saurait être admis que lorsque les réactions humorales sont positives dans le liquide céphalo-rachidien. Cette opinion, exacte dans l'ensemble, ne saurait être prise de façon trop absolue. Il est des cas d'affections indiscutablement spécifiques du névraxe apparaissant tardivement, et, d'autre part, tous les neurologistes ont observé des névraxites syphilitiques évolutives avec réactions humorales négatives dans le liquide céphalorachidien. Il est inutile d'insister sur de tels faits. Dans l'observation de parkinsonisme rapportée par Garcin et Laplane dont la nature spécifique ne semble guère discutable, le Wassermann n'était-il d'ailleurs pas négatif dans le liquide?

Il est permis de se demander s'il n'existe pas des éléments sémiologiques qui donnent au parkinsonisme syphilitique un cachet particulier ? Nous avons l'impression qu'assez fréquemment les troubles sont unilatéraux. Au syndrome akinéto-hypertonique s'ajoutent parfois des signes d'imprégnation spécifique tels que céphalée, asthénie et dépression générale. L'association des symptômes de la série pyramidale n'est pas exceptionnelle. Enfin on peut observer des signes à proprement parler spécifiques.

Nous n'insisterons pas sur l'association de la maladie de Parkinson et du tabes. De même le parkinsonisme peut être un mode de début apparent de la paralysie générale.

La présence d'un signe d'Argyll Robertson reste toujours un signe de présomption de la plus haute valeur en faveur de la syphilis, peut-être même un signe de certitude si on le prend dans le sens où l'entendait celui qui lui a laissé son nom. On ne saurait toutefois oublier que l'on peut observer dans l'encéphalite, surtout à sa phase aiguë, des aréflexies pupillaires à la lumière.

Certaines manifestations telles que les crises oculogyres, et certaines dystonies d'attitude peuvent s'observer dans le parkinsonisme syphilitique. Mais leur fréquence est beaucoup plus grande dans les séquelles de l'encéphalite.

Outre son intérêt théorique, le diagnostic de parkinsonisme syphilitique a une portée pratique. Dans un certain nombre de cas le traitement spécifique a pu déterminer une régression impressionnante du syndrome akinéto-hypertonique. Malheureusement le fait n'est pas constant. Est-ce à dire, comme le pensait Pardee, que les accidents parkinsoniens soient plus résistants au traitement spécifique que d'autres ? Il est malaisé de l'affirmer. Toujours est-il que l'épreuve négative du traitement ne permet pas d'éliminer l'étiologie spécifique des accidents.

Quelques données récentes sur les encéphalites épidémiques. — Beaucoup de médecins, quand on parle devant eux d'encéphalite épidémique, pensent immédiatement à l'encéphalite léthargique de von Economo: Quand ce neurologiste regretté publia ses premiers travaux en 1917, en pleine guerre, ce symptôme curieux et insolite qu'est l'hyper-

somnie avait un peu suggestionné les observateurs et aecaparé leur attention. Et cependant M. Cruchet, qui avait décrit la même maladie quelques semaines avant Eeonómo, avait bien vu que ee signe était contingent, qu'il était inexact de limiter l'affeetion à une mésocéphalite aiguë, et il avait proposé le nom, certes meilleur, d'encéphalomyélite subaiguë. En tout état de cause, il est ineontestable que les encéphalites épidémiques qui survinrent au cours de la guerre et dans les années qui suivirent avaient une physionomie assez spéciale : en dehors de la léthargie, les formes algiques, myocloniques, choréiques, la fréquence de cette terrible complication qu'est le parkinsonisme post-encéphalitique, tout eela donnait aux névraxites de cette époque une allure clinique particulière.

Les années s'écoulant, tous les médecins remarquèrent que le type léthargique devenait de plus en plus rare, sans que l'on cessât d'observer de nombreuses infections neurotropes. A vrai dire on ne pouvait plus parler d'« épidémie » d'eneéphalite, en Europe (1) du moins, mais la fréquence des cas sporadiques frappait les cliniciens de tous les pays. Encore laissons-nous de côté les eneéphalites seeondaires, vaccinale, morbilleuse, varicelleuse..., pour nous en tenir aux formes primitives. Leur tableau elinique était des plus polymorphe et de nombreuses discussions s'élevèrent pour savoir s'il s'agissait de la même maladie que l'encéphalite de la guerre, ou d'affections différentes.

Beaucoup des cas publiés étaient impropres à la solution scientifique de ce problème, faute d'avoir été suffisamment étudiés sous le rapport épidémiologique. Un pareil reproche ne peut être adressé à la grave épidémie locale qui a frappé l'Amérique en 1933 et qui est connue sous le nom d'épidémie de Saint-Louis. Elle a fait l'objet d'enquêtes très serrées aux divers points de vue clinique, anatomique, épidémiologique. Ce sont les eonelusions de ces examens multiples que nous nous proposons d'exposer (2).

Quelques données étiologiques sont d'abord à retenir : l'épidémie de Saint-Louis, qui frappa un peu plus de 1 100 personnes, fut strietement loealisée à la période chaude de l'année : ee furent les mois d'août et de septembre 1933 qui fournirent la presque totaité des cas. Le même fait avait été observé au cours des épidémies japonaises. La maladie atteignit surtout des sujets déjà avancés en âge : 10 p. 100 seulement des malades avaient moins de quinze ans, la plupart avaient dépassé la cinquantaine. On remarqua que la morbidité augmentait avee l'âge, de même que la mortalité. Il est curieux de signaler qu'il y eut fort peu de cas frappant les membres d'une même famille. Ni le sexe, ni la raee ne semblèrent avoir d'influenee bien marquée.

Le tableau clinique fut assez variable, mais, dans tous les cas, le début fut brutal. On peut, avec P. Bassoc, distinguer trois formes cliniques principales.

Dans la première, le tableau fut d'emblée eelui d'une maladie à loealisation nerveuse. Le début, brusque, se faisait par une forte fièvre (40°), de la eéphalée frontale et pariétale, des signes de contracture : raideur de la nuque et signe de Kernig ; eependant ees derniers symptômes pouvaient faire défaut, même dans les formes les plus graves. La confusion mentale, le tremblement des mains, des lèvres, de la langue étaient fréquents, et des convulsions pouvaient apparaître. Tantôt on observait de la somnolenee, tantôt de l'excitation : eependant un délire bruyant était rare. Les malades se plaignaient souvent de douleurs dans le dos et les membres et l'examen objeetif de la sensibilité déeelait de l'hyperesthésie. Les troubles oeulaires étaient peu fréquents : pas de ptosis, rarement une diplopie transitoire, mais parfois une sensation d'obnubilation de la vue, durant un ou deux jours. D'ordinaire les pupilles étaient petites, mais elles réagissaient normalement ; le fond d'œil était normal.

En dehors du signe de Kernig déjà mentionné et qui était positif dans la majorité des cas, l'examen neurologique montrait assez peu de chose, sauf parfois, et surtout chez les sujets les plus jeunes, l'abolition des réflexes cutanés abdominaux. Il était assez fréquent d'observer l'extension de l'orteil, mais ce signe pouvait varier d'un jour à l'autre.

Les signes généraux étaient aecentués. La fièvre, maxima dès le début, descendait en lysis pour retomber à la normale en six à dix jours. Parfois elle tombait brusquement, en crise : il était rare qu'elle durât plusieurs semaines.

L'examen du sang montrait une formule infectieuse avec un nombre de globules blanes fort variable, mais se tenant en moyenne autour de 12 000.

C'est l'étude du liquide céphalo-rachidien qui donnait les résultats les plus intéressants. Le nombre des eellules était augmenté et il était fréquent de compter de 300 à 550 éléments blancs par millimètre cube, à forte prédominanee de lymphocytes. Il pouvait arriver que la première ponetion révélât un liquide normal : ce n'était que plus tard que l'hypercytose caractéristique faisait son apparition.

Dans cette forme, la mortalité fut de 20 p. 100 : e'est une proportion notable ; remarquons cependant qu'au eours des épidémies japonaises la mortalité fut beaucoup plus forte (66,9 p. 100). A Saint-Louis, la mort était d'ordinaire le fait de complications pulmonaires ou rénales : il était assez rare qu'elle fût causée uniquement par l'eneéphalite.

Dans une seconde forme, les signes d'encéphalite étaient secondaires, c'est-à-dire qu'ils étaient précédés pendant un temps variable, quatre jours, six

(1) En Europe, disons-nous, car on observa en Australie, et surtout au Japon, toute une série de graves épidémies locales, en 1924, 1927, 1928, 1929.

(2) Le *Journal of the American Medical Association* a consacré à l'épidémie de Saint-Louis une série d'articles dans les numéros des 8 et 15 septembre 1934. C'est principalement sur ces documents que se fonde notre exposé.

jours et davantage, par d'autres symptômes capables d'égarer le diagnostic. Le début, toujours brusque, se faisait par de la fièvre, des frissons, de la céphalée : puis le malade se plaignait de symptômes variés : angine, avec gorge rouge et sèche, sans exsudat ; phénomènes respiratoires peu accusés ; conjonctivite légère, myalgies du dos et des mollets. Au bout de quelques jours, la température semblait descendre, mais bientôt elle remontait en même temps que les signes de méningo-encéphalite faisaient leur apparition : dès lors le tableau clinique et l'évolution étaient les mêmes que dans la première forme.

La dernière forme décrite par Bassoe est la forme fruste ou abortive. Les symptômes étaient si atténués que le diagnostic était difficile. Un peu de mal de tête, de fièvre, une légère raideur de la nuque. Cela conduisait à la ponction lombaire qui révélait l'hypercytose caractéristique.

Dans ces cas, une guérison rapide était la règle et d'ordinaire il ne fallait que quelques jours pour que tout soit terminé. Il faut noter d'ailleurs que l'encéphalite américaine, quelle que fût sa forme, était le type de la maladie aiguë et qu'elle durait rarement plus d'une quinzaine, que le malade dût guérir ou succomber. Les séquelles furent tout à fait exceptionnelles (hémiplégie, aphasie...) et on n'observa pas de parkinsonisme.

Le traitement consista principalement en injections intraveineuses d'une solution hypertonique de glucose (750 centimètres cubes par jour d'une solution à 10 p. 100), dans l'idée de réduire l'œdème cérébral. Les divers médicaments essayés (arsénobenzol, quinine, mercurochrome) semblèrent peu efficaces. De même le sérum de convalescent, administré aux malades, se montra à peu près inutile : il ne fut pas expérimenté à titre préventif.

On conçoit qu'en présence de pareils tableaux cliniques le diagnostic n'ait pas toujours été facile. En pleine période épidémique les choses se simplifient, mais il n'en est pas de même au début ni pour les cas sporadiques. La brutalité de l'invasion était, comme toujours, le meilleur signe qui permît d'éliminer la méningo-encéphalite tuberculeuse, et l'évolution montrait à l'évidence que cette étiologie n'était pas en cause, pas plus que la syphilis. Nous ne savons guère ce qu'est l'entité morbide qui a frappé nos régions il y a quelques années sous le nom de méningite lymphocytaire bénigne : mais cette bénignité même et le fait qu'il s'agit essentiellement d'une maladie de sujets jeunes la différencient profondément des encéphalites américaine et japonaise. L'absence de léthargie vraie et de phénomènes oculaires, celle du parkinsonisme post-encéphalitique, la brièveté de l'évolution sont autant de traits qui séparent la maladie de Saint-Louis de celle de Cruchet-Economo : il est vrai que certaines formes de la névraxite européenne d'après-guerre avaient un tableau clinique très voisin de celui de l'encéphalite américaine.

Dans les formes que nous avons appelées secondaires, le diagnostic pouvait être plus difficile encore, et on comprend que l'on ait pensé à la fièvre typhoïde, la pneumonie, la malaria...

L'anatomie pathologique a été soigneusement examinée, au cours de l'épidémie américaine, par les meilleurs spécialistes. On n'a jamais rencontré de méningite suppurée ni de thrombose vasculaire ; il s'agit d'une encéphalite aiguë non suppurée. Au point de vue macroscopique, ce qui domine est une congestion intense frappant à la fois les méninges et le tissu cérébral qui peut apparaître rosé à la coupe. De petite taches hémorragiques sont fréquentes. Le microscope permet de constater une infiltration lymphocytaire des méninges et des espaces périvasculaires. Il existe des foyers de prolifération névroglique. Enfin on rencontre, dans chaque cas, quelque altération des cellules nerveuses, allant des degrés les plus légers à la disparition totale de ces éléments.

Tout cela, en somme assez banal, ne peut guère étayer un diagnostic nosologique. Cependant les altérations trouvées dans les autopsies de Saint-Louis se différencient de celles que l'on rencontrait au cours de l'encéphalite léthargique. Dans cette dernière, les lésions étaient moins diffuses et se localisaient davantage au diencéphale et au mésencéphale : l'infiltration cellulaire y était plus discrète, de même que les altérations cellulaires. Par contre, l'anatomie pathologique de l'encéphalite américaine est très voisine de celle des encéphalites japonaises, sauf que, dans celle-ci, les lésions nécrotiques et gliales sont particulièrement développées.

Comme on le voit, les données cliniques et anatomiques font prévoir une différence de nature entre les diverses variétés d'encéphalite. Mais seule la pathologie expérimentale pouvait donner sur ce point une certitude. On n'a pas manqué de l'interroger, et de tous côtés. Nous nous bornerons à donner ici les conclusions d'un des auteurs les plus compétents sur la question des infections neurotropes, M. C. Levaditi (1).

On sait qu'en 1920 il a étudié, avec M. Harvier, des malades atteints d'encéphalite léthargique classique et qu'ils ont pu isoler de leurs sécrétions et de leur tissu cérébral un germe qui s'est montré identique à celui de l'herpès. D'où l'hypothèse formulée par eux que le virus de l'encéphalite appartient au groupe herpétique. Cette hypothèse, admise par les uns, fut vivement combattue par d'autres, en particulier par Flexner.

Au cours de l'épidémie de Saint-Louis, les expérimentateurs américains réussirent à provoquer la maladie chez les singes, en leur injectant dans le cerveau les produits morbides recueillis des malades. Étant ainsi en possession d'une souche, Webster et

(1) C. Levaditi, Mlle Schœn et Jean Levaditi, Les encéphalites humaines épidémiques (*La Presse médicale*, 8 décembre 1934).

Fite, Muckenfuss, Armstrong et Mac Cordock se posèrent la question de savoir si elle avait quelques traits communs avec le virus herpétique, et leur réponse fut entièrement négative.

C'est ce même problème que M. Levaditi et ses collaborateurs ont essayé de résoudre en étudiant de la façon la plus minutieuse une souche qui leur fut adressée d'Amérique en milieu glyceriné. Ils reprirent l'expérimentation chez l'animal (souris et singe). Chez le singe ils purent réaliser à leur tour, par inoculation directe intracérébrale, une encéphalite expérimentale, ce à quoi l'on ne peut parvenir avec le virus herpéto-encéphalitique. Ils essayèrent sans succès de neutraliser le virus américain avec le sérum de parkinsoniens post-encéphalitiques : chez ces mêmes malades, un antigène, préparé avec le virus américain et injecté par intradermo-réaction, ne détermina aucune modification dermique. Finalement M. Levaditi et ses collaborateurs aboutirent aux conclusions suivantes : « Aussi, nul doute possible : quels que soient les critériums utilisés, l'encéphalite épidémique de Saint-Louis paraît radicalement différente de l'encéphalite léthargique, type von Economo. Elle l'est, également, de l'encéphalopathie humaine observée récemment au Japon.

« *Il s'ensuit que des ultravirus de nature dissemblable, quoique appartenant à la même famille, sont susceptibles d'engendrer, chez l'homme, des névraxites épidémiques, que la clinique permet de dissocier et dont l'étiologie spécifique est prouvée par l'expérimentation. Il n'y a pas une encéphalite épidémique, mais de multiples encéphalopathies infectieuses et contagieuses.* Reste à savoir pour quelles raisons biologiques certains ultravirus neurotropes subissent, dans la nature, des modifications de leurs affinités tissulaires, allant du *dermotropisme* obligatoire (type vaccine-herpès), au *neurotropisme* le plus électif (types virus encéphalitogènes et poliomyélitique). C'est ce que de nouvelles investigations expérimentales ne tarderont pas à nous révéler, espérons-le du moins. »

Les syndromes du noyau rouge. — L'étude physiologique et anatomo-clinique du noyau rouge est indiscutablement une des plus intéressantes et des plus malaisées. Son importance est grande, car elle se rattache à diverses questions d'actualité encore très discutées, telles que la régulation du tonus musculaire, de l'équilibre statique, et celle du système extrapyramidal en général.

La physiologie du noyau rouge a été indirectement abordée la première fois dans les travaux de Sherrington sur la rigidité décérébrée, puis dans ceux de Magnus, de Kleyn, de Rademaker, de Ranson, etc.

L'étude anatomo-clinique des syndromes du noyau rouge a été l'objet de nombreuses publications. Nous mentionnerons simplement celle de MM. Souques, Crouzon et I. Bertrand (1), la plus importante à notre sens et la plus intéressante, car les auteurs y entreprennent une revision du syndrome de Benedikt.

Avant d'aborder l'étude anatomo-clinique des syndromes du noyau rouge, nous donnerons quelques notions anatomo-physiologiques sur le noyau rouge en général, en nous inspirant de l'excellente revue générale du Dr Trelles (2) où l'on trouvera la bibliographie de la question.

L'anatomie comparée nous montre que la constitution anatomique et l'importance fonctionnelle du noyau rouge chez les animaux et l'homme sont très différentes, ce qui doit nous mettre en garde contre une assimilation trop intime entre les recherches de physiologie expérimentale et la pathologie humaine. Chez les mammifères inférieurs, le noyau de Stilling est entièrement formé de grandes cellules, noyau magno-cellulaire, qui donne naissance au faisceau rubro-spinal. Il est un des rares centres supra-tegmentaires et possède peu de connexions. Chez l'homme, le noyau magno-cellulaire est presque inexistant, le faisceau rubro-spinal très réduit est difficile à identifier. Le noyau parvo-cellulaire est le plus important. Les connexions du noyau rouge avec le cerveau et les diverses formations du diencéphale sont nombreuses, et ce noyau apparaît comme un relai et un centre de projection.

Développé au voisinage de la coudure qui sépare le cerveau intermédiaire du cerveau antérieur, le noyau rouge est situé à l'union du mésencéphale et du diencéphale. Arrondi, à grand axe antéro-postérieur, il est divisé par le faisceau de Meynert en deux parties : l'une antéro-supérieure sous-optique, l'autre postéro-inférieure pédonculaire. Il est situé dans la calotte pédonculaire, en rapport par son pôle supérieur avec la couche optique.

Le noyau rouge est formé de cellules moyennes et petites, tripolaires, à protoplasma finement pigmenté et granuleux, à dendrites volumineuses et enchevêtrées. C'est le noyau parvo-cellulaire, la partie paléo-rubrale de von Monakow et de Winkler. A la partie postéro-inférieure de ce noyau se trouvent de grandes cellules, non pigmentées, qui constituent le noyau parvo-cellulaire, et correspondent à la portion néo-rubrale de Monakow.

Les connexions du noyau rouge sont de deux ordres : afférentes et efférentes.

Les voies afférentes sont au nombre de trois : 1° la voie cérébello-rubrique qui naît du noyau dentelé, emprunte la voie du pédoncule cérébelleux supérieur, et se termine dans le noyau rouge du côté opposé après s'être entrecroisé au niveau de la commissure de Wernekink sur la ligne médiane ; 2° la voie cortico-rubrique. L'ablation de la zone rolandique détermine une altération du noyau rouge à

(1) SOUQUES, CROUZON et I. BERTRAND, Revision du syndrome de Benedikt, à propos de l'autopsie d'un cas de ce syndrome. Forme trémo-choréo-athétoïde et hypertonique du syndrome du noyau rouge (*Revue neurologique*, octobre 1930).

(2) TRELLES et AJURIAGUERRA, Le noyau rouge. Anatomie, physiologie et physiopathologie (*Gaz. des hôp.*, 107e année, n° 76, 22 septembre 1934).

petites cellules exclusivement. Monakow admet l'existence de fibres rubro-corticales ; 3° la voix strio-rubrique d'origine lenticulaire.

Les voies efférentes, au nombre de trois, sont : 1° les radiations de la calotte qui vont de la région antéro-externe du noyau rouge au noyau externe du thalamus ; 2° le faisceau rubro-spinal, mal individualisé chez l'homme, qui semble s'entrecroiser au niveau de la décussation de Forel, descend à la partie externe du faisceau central de la calotte, et dans le cordon latéral en avant du faisceau pyramidal croisé dans la moelle ; 3° le faisceau central de la calotte, qui se termine dans les olives bulbaires. Une partie de ce faisceau tire son origine du thalamus et du corps strié.

Physiologie. — La transsection mésocéphalique allant des tubercules quadrijumeaux antérieurs aux tubercules mamillaires, réalisée par Sherrington, déterminait la rigidité décérébrée, c'est-à-dire une rigidité avec prédominance de l'hypertonie sur les extenseurs ou muscles antigravidiques.

Suivant cet auteur, la section mésocéphalique passait au-dessus du noyau rouge. Des recherches de Magnus et Klein, de Rademaker et d'autres auteurs, au moyen des sections étagées du névraxe, il semble résulter que la rigidité ne se produit qu'au cas où le noyau rouge, au contraire, est isolé du névraxe sous-jacent. Et l'on tend à admettre actuellement que la lésion du noyau rouge produit la rigidité décérébrée.

Mussen avec l'appareil de Horsley-Clarke détermina des lésions électrolytiques bilatérales du noyau magno-cellulaire chez le chat, et ne produisit qu'une légère incertitude de la marche. Une destruction unilatérale du noyau parvo-cellulaire détermina des troubles de la statique et une hypotonie transitoire.

Ingram et Ranson (1), par la destruction électrolytique aussi complète que possible du noyau rouge, obtinrent chez le chat les résultats suivants : conservation de la statique, démarche incoordonnée, hypermétrie, ataxie légère surtout aux membres postérieurs. Quand les animaux sont dans un hamac, ils présentent une rigidité des extenseurs discrète mais certaine. Elle n'est pas suffisante pour gêner sérieusement la locomotion. Les animaux peuvent s'accroupir quand ils sont sur leurs pattes ou fléchir volontairement les membres quand ils sont suspendus.

Si le noyau rouge intervient dans la production de la rigidité, comment agit-il ? Ken Kuré et Weed pensent que la rigidité est la conséquence d'une excitation du noyau rouge.

Sherrington, Magnus et Klein, Rademaker, estiment au contraire que la lésion rubrique agit par un phénomène de libération. Mais pour le premier il s'agit d'une libération du noyau rouge par suppression des centres corticaux, pour les seconds c'est au contraire la destruction du noyau rouge qui libérerait les centres tonigènes inférieurs. Le noyau rouge aurait donc une action inhibitrice sur le tonus et aurait en même temps une action de coordination. Parmi les centres sous-jacents, les noyaux de la VIII° paire jouent certainement un rôle, car la section du bulbe au-dessous du noyau de Deiters, ou la section du nerf vestibulaire font cesser la rigidité décérébrée.

Nathalie Zand pense que le centre inhibé par le noyau rouge est l'olive bulbaire, et que cette dernière est en plus le centre de la station verticale. Elle se fonde pour cela sur un cas de rigidité décérébrée sans lésion du noyau rouge, et sur des arguments phylogénétiques. Expérimentalement, N. Zand chez un animal ayant une rigidité décérébrée par section pédonculaire, en détruisant ultérieurement l'olive bulbaire ferait disparaître cette rigidité du côté opposé. Ces expériences ont été infirmées par divers auteurs (Besta, Luthy, Miscolckz). Mareschal dans sa thèse estime que si l'olive joue un rôle dans la station debout, ce rôle est accessoire.

L'excitation du noyau rouge ne permet pas d'élucider plus explicitement son rôle. Chez l'animal normal, l'excitation du noyau rouge pratiquée avec l'appareil d'Horsley-Clarke par Ingram et Ranson ne détermine pas de réaction notable. Chez l'animal décérébré, cette excitation produit des réactions de flexion et d'incurvation du rachis à concavité du côté excité, avec flexion de la patte homo-latérale et extension de la patte contro-latérale. L'excitation de la partie postéro-inférieure du thalamus et celle du tegmentum mésencéphalo-pontique donnent, il est vrai, le même résultat.

Graham Brown, par excitation faradique du noyau rouge uni ou bilatérale, déclenche des attitudes posturales : flexions du tronc, attitude de lutte contre un obstacle.

La bulbocapnine, comme l'ont montré Ranson et Ingram, agit de façon analogue à la destruction. Sans action chez un animal normal, elle détermine de la catalepsie chez un animal dont le noyau rouge est lésé.

Les syndromes anatomo-cliniques. — Dans leur récent mémoire, Souques, Crouzon et I. Bertrand, à l'occasion d'une observation anatomo-clinique personnelle, ont fait une revision générale des syndromes du noyau rouge. Ils sont arrivés à cette conception qu'il existe deux ordres de syndromes :

1° Un syndrome contro-latéral ou syndrome supérieur du noyau rouge, soit avec mouvements involontaires spontanés à type trémo-choréo-athétosique, soit sans mouvements involontaires, c'est-à-dire à type hémi-asynergique ;

2° Un syndrome alterne ou syndrome inférieur du noyau rouge, avec atteinte de la III° paire du côté de la lésion, et mouvements involontaires spontanés ou provoqués comme dans le syndrome contro-latéral.

Cette conception aboutit à la revision du syndrome de Bénédikt.

(1) Ingram et Ranson, Effects of lesions in the red nuclei in cats (*Arch. of Neur. and Psych.*, vol. XXVIII, p. 183, septembre 1932).

Le cas de Souques, Crouzon et Bertrand était en effet un cas de syndrome de Bénédikt typique constitué par une paralysie de la III[e] paire droite, et des mouvements involontaires spontanés choréo-athétosiques avec hémiplégie et contracture gauches. L'examen anatomique montra l'existence d'un vieux foyer de ramollissement du noyau rouge droit, avec intégrité du faisceau pyramidal. Se basant sur l'étude des observations antérieures et sur leur propre cas, Souques, Crouzon et Bertrand en induisent que le syndrome de Bénédikt est lié à une lésion du noyau rouge, et que l'hémiparésie et les mouvements anormaux habituels chez ces malades relèvent d'une lésion du noyau rouge et non de l'atteinte du faisceau pyramidal, comme on le croyait jadis. Il s'agit donc d'une véritable hémiplégie cérébelleuse, dont l'hypertonie s'apparente à l'hypertonie extrapyramidale du syndrome de décérébration. Quant à la paralysie homolatérale de la III[e] paire, elle est due à une lésion des fibres radiculaires du moteur oculaire commun.

Pour confirmer cette interprétation, Souques, Crouzon et I. Bertrand reprennent toutes les observations de syndrome de Bénédikt, en montrant que le faisceau pyramidal y était intact et le noyau rouge lésé, et d'autre part que dans certains syndromes du noyau rouge le tableau clinique était semblable à celui du syndrome de Bénédikt.

Ces auteurs réunissent en effet 13 observations anatomo-cliniques très comparables, dans lesquelles les symptômes capitaux sont bien la paralysie de la III[e] paire d'un côté et les mouvements involontaires spontanés des membres du côté opposé, qui se présentent le plus souvent sous forme d'hémi-choréo-athétose, quelquefois sous l'aspect d'un tremblement parkinsonien. Dans la majorité des cas, ces mouvements anormaux sont intentionnellement exagérés comme dans la sclérose en plaques. Quant à l'hémiplégie, toujours légère, elle est mentionnée dans tous les cas hormis un, la contracture est notée dans 9 cas, l'exagération des réflexes tendineux dans 6 cas. Le clonus n'a jamais été noté. Le signe de Babinski n'a pas été recherché dans 6 cas, et n'existait pas dans les 7 autres.

Dans ces 13 cas, la lésion siège dans le pédoncule cérébral du même côté que la paralysie de la III[e] paire. Dans 4 cas le siège de la lésion est mal précisé ; dans les 9 autres cas, le pied du pédoncule est respecté et la calotte est seule touchée ; il y a destruction totale ou partielle du noyau rouge et intégrité du faisceau pyramidal.

Ainsi donc l'hémiplégie, l'hypertonie, et les mouvements anormaux ne peuvent s'expliquer dans ces cas par une atteinte pyramidale. La compression ne peut même être invoquée, puisque dans un certain nombre de cas il s'agit de foyers de ramollissement. D'ailleurs les signes vraiment pyramidaux, le clonus du pied et le signe de Babinski font cliniquement défaut dans tous ces faits.

Si les mouvements anormaux volontaires ou involontaires relèvent indiscutablement d'une atteinte du noyau rouge et du pédoncule cérébelleux supérieur, il est malaisé de leur donner une interprétation anatomo-physiologique plus précise. Pour Jeliffe, les mouvements athétoïdes seraient dus à l'atteinte des fibres thalamo-rubriques et rubro-thalamiques ; le tremblement relèverait d'une atteinte des fibres rubro-certicales et cortico-rubriques ; les mouvements choréiformes et choréo-athétosiques seraient en rapport avec des lésions du pédoncule cérébelleux supérieur. Souques, Crouzon et I. Bertrand considèrent ces vues comme très théoriques et actuellement inadmissibles. Les faits anatomo-cliniques permettent-ils de préciser le rôle du noyau rouge dans l'apparition des troubles du tonus? Giacomo en 1929 admettait que les lésions du noyau rouge ne déterminent pas d'hypertonie. Pour cet auteur, il faut se garder de conclure des données expérimentales obtenues chez l'animal à la pathologie humaine. Il rappelle en outre les faits expérimentaux de Mussen qui par une lésion soit du noyau magnocellulaire soit de tout le noyau rouge ne détermine pas d'hypertonie, mais plutôt de l'hypotonie.

Souques, Crouzon et I. Bertrand considèrent dans leur mémoire l'hypertonie comme une conséquence de la lésion rubrale. Elle existait dans leur observation, et ils la retrouvent dans la majorité des faits qu'ils rapportent (1).

Van Gehuchten (2) a repris la question récemment et apporte une conclusion différente de celle de Souques, Crouzon et Bertrand. Si cet auteur pense que le noyau rouge constitue un centre important pour la régulation du tonus, il ne pense pas qu'une lésion isolée du noyau rouge soit susceptible de déterminer de l'hypertonie. S'il en est ainsi dans les observations anatomo-cliniques, c'est que la lésion déborde le plus souvent largement le noyau rouge et intéresse le locus niger, le faisceau central de la calotte, avec les contingents pallido-olivaire, pallido-tegmentaire, pallido-réticulaire, et la substance réticulée. Peut-être même pour Van Gehuchten le faisceau pyramidal serait-il intéressé dans les lésions tumorales et même vasculaires, d'autant que les lésions légères du faisceau pyramidal sont susceptibles de ne pas laisser de traces. D'ailleurs Van Gehuchten fait remarquer que sur 25 cas de syndrome du noyau rouge, dans 13 cas anatomo-cliniques il y a de la contracture ; dans les 12 autres cas, dont 7 sont des cas cliniques purs, il n'y a pas de contracture et l'on peut même observer de l'hypotonie comme ceux de Claude et Loyez ; Chiray, Foix et Nicolesco ; Van Bogaert ; Gauthier et Lereboullet ; Giacomo ; Baudouin et Lereboullet. L'observation de Van Bogaert et Bertrand de syndrome alterne

(1) LUDO VAN BOGAERT et IVAN BERTRAND, Étude anatomo-clinique d'un syndrome alterne du noyau rouge avec l'avant-bras (*Rev. neur.*, février 1932, p. 38).

(2) VAN GEHUCHTEN, Tubercules de la protubérance et du noyau rouge. Discussion des symptômes oculaires et des troubles du tonus (*Rev. neurol.*, 1933, p. 74).

du noyau rouge avec mouvements involontaires rythmés de la face et de l'avant-bras et hypotonie contro-latérale dans laquelle l'examen anatomique a montré une atrophie du noyau rouge est indiscutablement impressionnante. L'observation personnelle de Van Gehuchten est plus discutable. Chez un malade présentant une paralysie de la IIIe paire, une hémi-ataxie cérébelleuse du côté opposé et de l'hypotonie des quatre membres, l'examen anatomique montra deux tubercules, l'un protubérantiel, l'autre au niveau du noyau rouge. Il est certainement malaisé de tirer des conclusions de cette intéressante observation, car les lésions tumorales, multiples et étendues, sont difficiles à interpréter.

Quoi qu'il en soit, pour Van Gehuchten « le tonus musculaire est réglé par un double système : un système excito-tonique dont le centre le plus élevé serait le noyau rouge, et qui serait constitué plus bas par les grandes cellules de la substance réticulée de la protubérance et du bulbe et par les noyaux vestibulaires. Sur ce système tonigène agissent des influences inhibitives très diverses. Certaines sont originaires des corps striés. Elles influencent le tronc cérébral et la protubérance par les contingents pallido-rubriques et pallido-tectaux. D'autres sont d'origine pyramidale, et ont leur centre secondaire dans les noyaux du pont, les olives bulbaires et le cervelet ».

Des lésions de ce système suivant leur siège expliquent les manifestations d'hyper ou d'hypotonie qui peuvent s'observer.

La pathogénie de l'hémorragie cérébrale. — Les conditions déterminantes de l'hémorragie cérébrale et son mécanisme paraissaient fort simples il y a un demi-siècle. Les travaux de Charcot et de Bouchard, qui avaient montré l'existence des anévrysmes miliaires, la fréquence de l'encéphalorragie chez les scléreux et les hypertendus, réunissaient les deux conditions principales des hémorragies des centres nerveux :

1° L'existence d'une lésion vasculaire représentée par l'artériosclérose et l'anévrysme miliaire ;

2° L'hypertension artérielle, qui sous l'influence d'un facteur occasionnel détermine la rupture de l'artère lésée avec irruption du sang dans le parenchyme.

Cette conception a été l'objet de critiques nombreuses de la part de nombreux auteurs d'origine germanique, qui à la conception de l'hémorragie par rupture vasculaire ont substitué celle de l'hémorragie par diapédèse. Ces auteurs ont en outre insisté sur le rôle des spasmes vasculaires et des troubles trophiques qu'ils entraînent dans la genèse de l'hémorragie cérébrale.

Ces théories ont été l'objet d'intéressants exposés à la quatrième réunion plénière de la Société anatomique du mois d'octobre 1933, et se trouvent également exposées dans une excellente revue générale du Dr de Sèze (1), à laquelle nous avons fait de larges emprunts.

Bases anatomiques. — Ces conceptions nouvelles reposent sur des bases anatomiques, dont la plus importante serait dans la majorité des cas représentée par l'impossibilité de trouver la rupture vasculaire dans les foyers d'hémorragie cérébrale d'après Rosenblath, Westphal et Bär, Pollak et Rezek, Schwartz.

S'il n'y a pas rupture vasculaire, le sang sort des vaisseaux par diapédèse, et la morphologie même des foyers apoplectiques plaide en faveur de cette thèse. Le foyer hémorragique est macroscopiquement constitué par plusieurs foyers juxtaposés. L'hémorragie n'est pas unique, mais multiple. Même dans les cas où le foyer hémorragique massif peut paraître unique, un examen minutieux montre à sa périphérie l'existence d'un piqueté hémorragique montrant la présence de petits foyers accessoires. Rien ne prouve donc pour Rosenblath, Lindemann, Westphal et Bär que le foyer central lui-même n'est pas constitué par la réunion de foyers multiples.

De plus, pour Schwartz, ces foyers hémorragiques ont une topographie qui n'est pas livrée au hasard, mais qui correspond étroitement à la systématisation vasculaire de la région intéressée.

Enfin Schwartz insiste sur le fait que dans la majorité des hémorragies cérébrales le tissu nerveux est peu altéré. Il n'est pas déchiré, ni disloqué ni détruit par l'hémorragie, mais simplement imbibé de sang.

Ainsi donc l'hémorragie cérébrale ne serait pas due à la rupture d'une artère, mais à une extravasation sanguine à travers la paroi des capillaires correspondant à un territoire déterminé. Il s'agit donc d'une hémorragie par infiltration réalisant un véritable infarctus.

Dans ces conditions, la question qui se pose est de savoir pourquoi et dans quelles circonstances le sang peut traverser la paroi des capillaires et infiltrer le parenchyme nerveux. Le problème se trouve déplacé et non résolu.

Les auteurs germaniques ont décrit au niveau des foyers d'apoplexie à la fois des lésions vasculaires et des altérations du tissu nerveux.

Rosenblath a constaté dans toute l'étendue du foyer hémorragique et à son pourtour une dégénérescence, une sorte de nécrose histologique des petits vaisseaux. Il décrit en même temps dans le voisinage une sorte de dégénérescence du parenchyme cérébral qui constitue une sorte de ramollissement préparant le terrain à l'hémorragie.

D'après Westphal et Bär, les lésions des parois vasculaires qui intéressent à la fois les capillaires veineux et artériels n'ont rien de commun avec l'artériosclérose. Ces lésions de nécrose commencent par la tunique moyenne, puis gagnent l'intima et l'adventice. Les parois vasculaires ainsi altérées et disloquées se laissent infiltrer par le sang qui peut filtrer par diapédèse dans le tissu nerveux environ-

(1) STANISLAS DE SÈZE, Les idées nouvelles sur la pathogénie de l'hémorragie cérébrale (*Paris médical*, 24e année, no 17, 28 avril 1934).

nant. Certains aspects correspondent exactement aux anévrysmes miliaires de Charcot et Bouchard.

Schwartz pense, d'après ses examens, que le sang épanché provient des *vasa vasorum* de la paroi artérielle.

Ainsi donc ces hémorragies diapédétiques se produisent grâce à l'altération antérieure des parois vasculaires d'une part, et du parenchyme nerveux d'autre part. Un double point d'interrogation se pose donc. Quels sont les facteurs morbides susceptibles de réaliser ces lésions vasculaires et tissulaires? Pourquoi ces hémorragies diapédétiques se font-elles à un moment déterminé de façon si brutale et si massive ?

Théories pathogéniques. — Plusieurs théories de valeur très différente ont été proposées pour expliquer les faits.

a. L'hypothèse d'un ferment nécrosant d'origine rénale susceptible d'altérer la paroi des petits vaisseaux a été proposée par Rosenblath. Elle repose sur la fréquence des altérations rénales chez les sujets atteints d'hémorragie cérébrale.

Mais nous ignorons la nature et même l'existence d'un tel ferment. Son action élective sur un territoire cérébral déterminé paraît bien invraisemblable. Tous les encéphalorragiques ne sont pas obligatoirement atteints de néphrite chronique. Et surtout cette hypothèse n'explique en aucune façon la brusquerie et la soudaineté des accidents.

b. La théorie de l'angiospasme a été soutenue par Lindemann, par Westphal et Bär. Pour ces auteurs, des angiospasmes répétés sont susceptibles de créer à la fois des altérations des petits vaisseaux et du parenchyme nerveux. Ces altérations se produisent de façon lente et progressive, et ces vaisseaux lésés, irriguant un tissu nerveux mal nourri et altéré, sont susceptibles un beau jour après un angiospasme, quand la circulation normale se rétablit, de laisser filtrer le sang à travers leur paroi disloquée. En faveur de cette conception séduisante plaident des arguments divers.

Cliniquement, la fréquence dans les antécédents des encéphalorragiques de l'hypertension artérielle avec spasmes vasculaires se manifestant par des vertiges, des étourdissements, des céphalées, du syndrome de Raynaud, des amauroses passagères, des aphasies ou des parésies motrices transitoires.

Anatomiquement, Westphal et Bär ont montré l'existence chez un sujet ayant présenté des angiospasmes fréquents depuis longtemps, de lésions de la mésartère des petits vaisseaux comparables aux lésions nécrotiques existant chez les sujets morts d'hémorragie cérébrale.

L'expérimentation apporte aussi sa contribution à la thèse de l'angiospasme. Fischer, par des injections intraveineuses répétées d'adrénaline, a déterminé chez le lapin des lésions nécrotiques des petits vaisseaux et ultérieurement des foyers de ramollissement.

Westphal et Bär, par ligature des deux carotides et des deux sous-clavières chez l'animal, déterminent une anémie de vingt minutes. Après rétablissement de la circulation ces auteurs constatent l'existence de lésions vasculaires et d'hémorragies diapédétiques.

Chez un sujet ayant fait une syncope chloroformique de quinze minutes, que l'on arriva à ranimer et qui vécut encore trente-six heures, Westphal et Bär constatèrent des lésions nécrotiques de la tunique moyenne des petits vaisseaux identiques à celles des encéphalorragiques, et des petits foyers hémorragiques diapédétiques.

Ces faits cliniques, anatomiques et expérimentaux sont indiscutablement impressionnants et ne semblent guère laisser de doute sur le fait que des angiospasmes répétés sont susceptibles de déterminer des lésions vasculaires. Mais en pathologie humaine le foyer hémorragique est limité, et il y a lieu de se demander si des lésions vasculaires antérieures d'origine variable ne jouent pas le rôle d'épine irritative pour provoquer et localiser les spasmes vasculaires.

c. Pour Ricker, les spasmes vasculaires n'agissent pas par anoxémie, mais bien plutôt en déterminant de la stase. L'angiospasme détermine en aval du point où il se produit un ralentissement de la circulation qui explique à la fois les lésions des petits vaisseaux et l'érythrodiapédèse.

d. Schwartz a admis les conclusions de Ricker et Lange sur la stase, mais a élargi sa conception.

Pour cet auteur, toute irritation artérielle est susceptible de déclencher en aval des troubles vasomoteurs réalisant les conditions qui favorisent la genèse de l'hémorragie cérébrale : vaso-dilatation, stase circulatoire, et anoxémie. Mais, en dehors du spasme, il existe d'autres causes réalisant ces conditions : les poussées brusques d'hypertension, l'artériosclérose et l'embolie cérébrale. Ainsi donc, cet auteur insiste sur les facteurs locaux, sclérose vasculaire ou corps étrangers, susceptibles de jouer le rôle d'épine irritative, et d'aboutir par un mécanisme certainement complexe à la production d'une hémorragie.

Rapports de l'hémorragie et du ramollissement cérébral. — Jadis les lésions du cerveau d'origine vasculaire étaient bien tranchées. Il existait le ramollissement cérébral, lésion d'origine anoxémique déterminée par une oblitération vasculaire, et qui suivant les cas et les étapes de son évolution pourrait se présenter sous le type du ramollissement blanc, du ramollisement rouge ou du ramollissement jaune. A côté du ramollissement on décrivait l'hémorragie cérébrale due à une rupture vasculaire avec épanchement de sang dans le parenchyme cérébral plus ou moins dilacéré.

Les travaux des auteurs germaniques que nous venons de mentionner ont rapproché le ramollissement et l'hémorragie cérébrale au point qu'ils ne constituent plus que des aspects très voisins d'une même lésion, et les conséquences de causes morbides sensiblement identiques.

Les lésions des petits vaisseaux décrites par les auteurs germaniques dans l'hémorragie cérébrale sont celles qui se rencontrent habituellement dans le ramollissement. L'importance de l'infiltration sanguine de ces petits vaisseaux séparerait seule le ramollissement blanc, le ramollissement rouge et l'hémorragie. C'est également la conclusion de Jacques Lévy. Les travaux de Ch. Foix avaient d'ailleurs montré que l'oblitération vasculaire est loin d'être la règle dans le ramollissement cérébral.

Le mécanisme de l'hémorragie et du ramollissement semble donc le même aux auteurs germaniques.

Pour Westphal et Bär l'angiospasme explique à la fois l'un de l'autre. Si le spasme aboutit à l'oblitération, on a un ramollissement blanc. Si le spasme cède, le retour de la circulation peut déterminer une hémorragie. Pour Ricker, Schwartz, la stase vasculaire peut produire tantôt l'hémorragie, tantôt le ramollissement.

Il est indiscutable que la discrimination entre l'hémorragie cérébrale et le ramollissement rouge est des plus malaisée. C'est un fait qui avait déjà frappé l'un d'entre nous (1) lorsqu'il écrivit sa thèse sur le ramollissement cérébral. Est-ce à dire pour cela que toutes les hémorragies cérébrales sont d'origine diapédétique, et que l'on n'observe jamais dans l'hémorragie de rupture vasculaire ? une telle opinion serait sans doute exagérée. C'est tout au moins celle qui a été soutenue par Lhermitte, par Deelmann. Récemment encore Paulian (2) rapportait deux observations anatomo-cliniques d'hémorragie cérébrale où la rupture vasculaire fut histologiquement constatée.

Il est donc vraisemblable que si l'érythrodiapédèse peut expliquer les hémorragies cérébrales de petite ou de moyenne intensité, les encéphalorragies importantes relèvent d'une rupture vasculaire. Il est aisément compréhensible d'ailleurs qu'entre ces deux processus il n'existe guère qu'une question de degré, la dilacération de la paroi vasculaire et l'érythrodiapédèse constituant déjà une rupture incomplète de la paroi du vaisseau.

(1) HENRI SCHAEFFER, Le ramollissement cérébral (*Thèse de Paris*, 1911).

(2) PAULIAN et BISTRICEANO, Contribution à l'étude physio-pathologique des hémorragies cérébrales (*Presse médicale*, n° 47, 12 juin 1935).

ÉTUDE CLINIQUE DU COMA CÉRÉBELLO-VENTRICULAIRE ET CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES (3)

PAR

M. J.-A. BARRÉ
(de Strasbourg).

On sait que le diagnostic étiologique des comas présente encore dans un grand nombre de cas d'insurmontables difficultés : il peut donc être utile de faire connaître certaines particularités cliniques que nous avons observées dans un cas de coma par hémorragie du cervelet et d'apporter ainsi un moyen éventuel de dépister parfois l'origine cérébelleuse d'un coma.

Les signes cliniques que nous avons en vue différant notablement de ceux qui ont été fournis antérieurement, en particulier par MM. Milian et Schulmann (4), qui eurent le mérite de fixer l'attention sur le coma cérébelleux, nous devrons mettre en parallèle les signes connus et ceux que nous proposons. Ce travail a donc une valeur documentaire et ne prétend pas substituer une formule à une autre formule : il constitue simplement une contribution à la connaissance du coma cérébelleux.

Ce qui ajoute à l'intérêt de l'observation que nous allons présenter, c'est que l'hémorragie avait diffusé de la partie juxta-médiane de l'hémisphère cérébelleux pour inonder le quatrième ventricule ; notre cas se rapproche ainsi de la grande majorité de ceux qui ont été publiés sous le nom d'hémorragie cérébelleuse et qui sont en réalité des hémorragies cérébello-bulbaires ou mieux cérébello-ventriculaires, dans lesquels l'élément bulbaire ou la compression du quatrième ventricule joue probablement le grand rôle dans la symptomatologie et le pronostic.

A propos des signes permettant de reconnaître l'hémorragie du quatrième ventricule, nous ferons quelques remarques cliniques qui peuvent avoir un intérêt pratique et dont certaines pourront surprendre.

Enfin, nous ajouterons deux suggestions thérapeutiques. Il est habituel, dans la plupart des comas de cause cérébrale, de voir l'assistance rester inactive pendant des heures devant le sujet qui agonise la bouche ouverte ; nous pensons que la mise en pratique d'un moyen très simple que nous

(3) Travail de la clinique neurologique de la Faculté de médecine de Strasbourg.

(4) Coma cérébelleux (*Paris médical*, septembre 1913).

indiquerons peut rendre service et même transformer la situation. Enfin il n'est pas déplacé aujourd'hui de penser que, diagnostiqué à temps, l'hématome du quatrième ventricule pourrait être enlevé, puisque la neuro-chirurgie s'attaque désormais avec succès à certaines tumeurs de la même région.

Voici d'abord l'exposé des faits :

Les circonstances nous ayant permis d'observer la malade dont il est question à deux reprises, nous avons pu faire dans d'assez bonnes conditions le départ entre ce qui pouvait revenir au passé et ce qui était l'expression des accidents récents (1).

En *février* 1934, Mme K..., âgée de soixante-huit aus, nous est amenée après avoir fait un séjour dans une autre clinique et raconte que le 26 janvier, après avoir eu très froid, accompli un gros effort physique et toussé fortement, elle fut projetée vers la gauche et tomba ; elle ne perdit nullement connaissanee, se releva aussitôt tout étonnée de ce qui venait d'arriver. Elle eontinue immédiatement ses occupations avec ses deux bras qui ne sont nullement faibles ou maladroits, monte au second étage ; elle se sent alors les jambes pesantes et se plaint d'avoir froid. La jambe gauche est plus lourde que la droite, et MmeK... a l'impression que de ee eôté elle marche eomme sur du eaoutehouc. On la eouehe. Le lendemain, elle veut se lever, mais se sent malhabile pour s'habiller; les frissons reparaissent; un peu plus tard, essayant de mareher, elle traîne la jambe droite dès le départ ; remise au lit, elle a des mictions fréquentes; elle ressent à partir de ee moment et pendant cinq jours des secousses dans le membre inférieur gauche ; le troisième jour de son alitement, sa tête se tourne obstinément vers la gauche et garde cette tendance pendant une dizaine de jours. Ce troisième jour aussi, elle a de la douleur dans toute la colonne vertébrale. Elle délire légèrement, a de la fièvre, une soif intense, les mictions fréquentes du début font place à la rétention qui néeessite le sondage ; elle est somnolente, avale difficilement, même les liquides ; elle se plaint de vertiges qui l'empêchent de se tenir assise dans son lit.

C'est dans ces conditions qu'elle est eonduite dans une clinique où elle demeure quinze jours. Quand nous la voyons elle est « presque guérie », suivant son expression.

Nous notons seulement l'existence d'un syndrome pyramidal net, mixte, c'est-à-dire défieitaire et irritatif, au membre inférieur gauche, et une eertaine hyperthermie de ce côté. Aux membres supérieurs la force est normale, les réflexes vifs. A gauche, adiadocoeinésie franche et trouble net dans l'épreuve du doigt au nez. Toutes les sensibilités sont normales.

La pupille gauche est en myosis moyen, à droite la pupille réagit faiblement à la lumière et n'aceommode nullement à la distanee. Les yeux se tournent facilement vers la droite et ne peuvent au eontraire se déplaeer vers la gauche ; hypoacousie bilatérale.

Diverses circonstanees ont abrégé le séjour de la malade dans notre clinique et expliquent le caraetère ineomplet de nos examens. Tels qu'ils sont, ils nous permettent de savoir qu'il existait en février 1934 un syndrome pyramidal au membre inférieur gauche et des troubles nettement eérébelleux au membre supérieur du même côté, assoeiés à un état d'hypertonie sans exagération des réflexes tendineux, une hyperthermie du membre inférieur gauche, une limitation marquée du regard vers la gauche, constatée après une déviation de la tête du même côté et des vertiges avec pulsion gauche.

Bien que cet ensemble ne rentre pas dans un eadre elassique, préeis, on peut avancer qu'il a eu pour base un trouble eirculatoire, vraisemblablement une hémorragie, de la région pontique à simple prédominanee unilatérale associé très probablement à une hémorragie méningée de la fosse postérieure. Nous ne pouvons aller plus loin dans notre diagnostie rétrospeetif. Il suffit d'ailleurs que nous ayions mentionné les signes objeetifs que nous avons constatés, puisqu'ils vont eonduire pour une part l'interprétation des signes réeents. Ajoutons que la malade sortie de la elinique reprit après peu de temps sa vie et ses oeeupations normales, sans prendre les préeautions que eommandaient cependant les aeeidents dont nous avons parlé et sans suivre le régime qu'indiquaient son taux d'urée sanguine (0,55), une glycémie de 1gr,20, et une pression sanguine de 200 pour la maxima et 90 pour la minima.

Pendant un an elle paraît très bien se porter, quand le 11 mars dernier, se trouvant aux ehamps en plein travail, à 10 heures du matin, elle est prise, sans aucun prodrome, de vomissements, et s'effondre, sans eonnaissanee.

Elle est transportée une heure après à la clinique neurologique, où l'on eonstate qu'elle est plongée dans un coma profond. Elle est immobile dans son lit, la tête tournée vers la gauche. Elle ne fait aucun mouvement volontaire et ne réagit à aucune exeitation.

On est frappé immédiatement par la très grande flaccidité que présentent ses membres et sa nuque même, puisqu'il est très facile de lui tourner la tête vers la droite et en avant; les membres gauches sont encore plus flasques que les droits.

Les extrémités sont cyanosées et froides. La malade respire la bouche ouverte et avec bruit ; le rythme de Cheyne-Stokes existe, la langue est sèche, l'arrière-gorge encombrée. On nettoie cette région, on ferme la bouche et presque immédiatement le rythme de Cheyne-Stokes disparaît. Le pouls est régulier, bat à 80, il est assez faible au doigt, bien que la tension artérielle soit de 225-145.

Un examen aussi complet que le permet l'état de la malade permet de faire les constatations suivantes :

Aux membres inférieurs : le pied droit reste dans l'axe du membre, alors que le gauche est éversé. On obtient un signe de Babinski net à gauche alors qu'à droite on ne le provoque que par fort grattage, du bord externe du pied. Les réflexes rotulien, achilléen et péronéo-fémoro-postérieur sont très faibles à droite ; et on hésite parfois entre réflexes et contraction ou déplacements mécaniques ; ils sont un peu plus amples à gauche, mais mous. On ne constate aucun réflexe de défense. Par pincement de la jambe droite on obtient une flexion controlatérale du gros orteil gauche, mais aucune réponse croisée du même type par pincement de la jambe gauche.

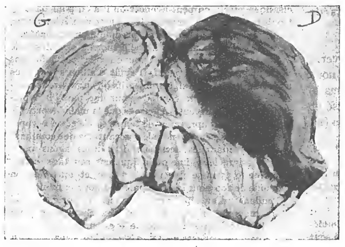
L'hypotonicité est plus marquée à gauche qu'à droite à tous les segments et on peut faire prendre aux membres des attitudes d' « homme caoutchouc ». Les muscles ont une consistance molle, un peu pâteuse, aussi bien ceux du plan antérieur que ceux du plan postérieur. La température abaissée est sensiblement égale des deux côtés.

Les réflexes cutanés abdominaux n'ont été obtenus ni à droite ni à gauche (il est vrai que la malade était obèse et avait eu plusieurs grossesses).

(1) Observation prise avec Mlle SUZY, ROUSSET et M. MANGENEY, internes du service.

Aux membres supérieurs : l'hypotonie est également plus fortement accentuée à gauche qu'à droite.

Les réflexes sont différents des deux côtés ; l'antibrachial est de type normal à gauche ; à droite il est ample, lent, mou et n'apparaît qu'après un temps perdu un peu plus élevé. Le radio-pronateur est mou à droite, à peu près normal à gauche ; le réflexe antérieur du poignet est normal à gauche, à droite il est impossible de le trouver, malgré des percussions répétées, et à diverses reprises, dans la même journée.



Coupe horizontale des deux hémisphères cérébelleux. On voit l'hémorragie et l'augmentation de volume de l'hémisphère droit qui déplace et comprime le gauche (fig. 1).

Aux yeux : les globes oculaires sont en strabisme convergent léger ; le réflexe cornéen est aboli des deux côtés. La pupille gauche est en myosis, et plus petite que la droite. Il y a une aréflexie photomotrice complète à gauche et un réflexe faible à droite. De temps à autre, l'œil gauche seul est animé d'un petit mouvement brusque vertical, de 2 ou 3 millimètres.

Les faciaux paraissent d'abord symétriques. Puis au bout de quelques heures on constate une flaccidité très prédominante à droite. Le réflexe de Mac Carthy est aboli des deux côtés. La tête est toujours tournée vers la gauche.

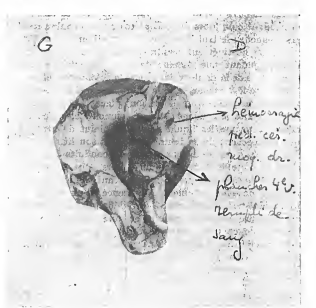
Une *ponction lombaire* a été pratiquée deux heures après l'ictus. En position couchée, le manomètre de Claude est monté jusqu'à 39. Le liquide céphalo-rachidien, rosé, s'est écoulé goutte à goutte ; il contenait environ 7 000 hématies par millimètre cube. Nous nous sommes abstenu de faire l'épreuve de Queekenstedt ; nous dirons pourquoi plus loin.

Une demi-heure après, dans le but d'étudier l'état des *réflexes vestibulaires*, aussi bien le seuil des réactions lentes (souvent seules conservées dans le coma) que celui des secousses brèves, nous avons fait passer un courant galvanique par deux pôles placés sur les régions pré-auriculaires. En montant de 0 à 20 milliampères, soit lentement, soit très brusquement, nous n'avons à aucun moment obtenu de déviation lente des globes oculaires. Nous avions donc là une aréflexie vestibulaire complète au courant voltaïque, comme nous ne l'avions jamais observée encore. Par contre, nous avons provoqué une contraction progressive des muscles faciaux du côté du pôle négatif ainsi qu'une augmentation à l'œil gauche et une apparition à l'œil droit de ces mouvements de verticalité déjà signalés plus haut. La tête ne s'est nullement déplacée sous l'influence du fort courant dont nous avons fait usage.

L'état de la malade est resté inchangé au point de vue neurologique jusqu'à sa mort qui est survenue quinze heures après l'ictus. Seul le signe de Babinski est devenu inconstant à gauche. Le réflexe cornéen est resté aboli. La flaccidité des membres est demeurée très grande et a continué d'être encore plus forte à gauche. La respiration de Cheyne-Stokes que nous avions suspendue par la fermeture de la bouche n'a pas reparu jusqu'à la fin ; mais il suffisait de laisser la bouche béante quelques instants pour voir se réinstaller ce rythme anormal.

Autopsie. — Les vaisseaux de la base, aussi bien ceux de l'hexagone de Willis que les vertébrales, sont bosselés par des plaques jaunes d'athérome. Ils sont durs par endroits et comme calcifiés. L'hémisphère cérébelleux droit est assez fortement augmenté de volume, mou en son centre, et repousse l'hémisphère gauche qu'il déforme.

Des coupes macroscopiques montrent sur le cerveau durci quelques rares petites lacunes de désintégration dans les hémisphères cérébraux, mais aucun foyer d'hémorragie, aucune zone ramollie. Les noyaux gris centraux, les noyaux rouges et les pédoncules ne semblent pas altérés, au moins macroscopiquement. Une coupe horizontale passant par la grande circonférence du cervelet montre une *large hémorragie* (Voy. fig. 1) *dans la substance blanche de l'hémisphère droit ; le noyau dentelé de ce côté est compris dans la zone hémorragique.* Cette hémorragie a l'aspect d'un épanchement sanguin très récent ; le caillot se détache facilement des tissus qui l'entourent et ne sont ni ramollis ni sclérosés.



Plancher du quatrième ventricule. Il est recouvert d'une partie du caillot. On voit sur la coupe du pédoncule droit l'artère qui s'est rompue un peu plus loin (fig. 2).

Le quatrième ventricule (Voy. fig. 2) est rempli d'un caillot qui l'oblitère complètement, fermant les trous de Luschka et l'aqueduc de Sylvius ; du sang glisse par le trou de Monro vers les espaces inférieurs.

Le pédoncule droit, au point où il va s'épanouir dans l'hémisphère, est le siège de l'hémorragie principale.

Remarques cliniques. — En possession des documents cliniques et anatomiques qui précèdent, nous pouvons exprimer quelques réflexions. Intensité mise à part, il semble bien exister une certaine ressemblance entre les premiers accidents, ceux de 1934, et ceux de 1935. La même région cérébello-ponto-bulbaire semble bien avoir été le siège du trouble circulatoire de type d'ailleurs différent : ischémique peut-être en 1934, hémorragique en 1935. Le signe de Babinski constaté à gauche en 1934, et retrouvé au cours des derniers accidents, est peut-être le même et il est permis de croire qu'il n'appartient pas sans conteste aux accidents terminaux.

Pour ce qui est du coma final, demandons-nous d'abord s'il mérite bien l'épithète de coma cérébelleux.

Dans le cas de MM. Milian et Schulmann, il s'agissait d'un ramollissement peu étendu d'un hémisphère cérébelleux ; M. André-Thomas discuta le bien fondé de l'interprétation des auteurs, laissant entendre qu'il était difficile de rapporter à l'unique lésion décelée à l'examen l'ensemble des caractéristiques cliniques qu'ils avaient donné du coma cérébelleux.

Le coma « dit » cérébelleux doit reconnaître dans le cas de MM. Milian et Schulmann une autre origine et dépendre vraisemblablement, dit M. André-Thomas (1), d'une autre thrombose qui n'a pas eu le temps de produire un foyer de ramollissement à cause de la trop courte durée des accidents.

Quels sont donc les signes du coma cérébelleux our MM. Milian et Schulmann ? 1° La déviation conjuguée de la tête et des yeux ; 2° un nystagmus à oscillation lente verticale ; 3° l'intensité du coma hors de proportion avec l'étendue des lésions ; 4° une contracture intense et généralisée du type de celle que produit l'hémorragie méningée ; 5° une anesthésie cornéenne bilatérale et l'abolition des réflexes crémastériens et abdominaux ; 6° un signe de Babinski bilatéral ; 7° la respiration de Cheyne-Stokes ; 8° une hyperthermie pouvant atteindre 40°.

Ce tableau, réalisé par le malade de MM. Milian et Schulmann, nous paraît comme à M. André-Thomas assez composite, et volontiers nous y ferions des parts pour le quatrième ventricule et le bulbe, en considérant comme assez petite celle qui peut revenir légitimement et en propre au cervelet.

Mais l'important, dans la question qui nous occupe, est de faire d'abord un diagnostic topographique ; or le tableau donné par MM. Milian et Schulmann pourra utilement porter l'attention vers la fosse postérieure ; c'est là ce qui nous importe avant tout, et aujourd'hui plus que jamais.

Il y a donc lieu de bien connaître la formule établie par MM. Milian et Schulmann, mais il paraît indiqué de savoir qu'une hémorragie cérébello-ventriculaire peut produire un coma de type partiellement différent dont notre cas apporte un bon exemple : *coma profond, hypotonie musculaire, hypo ou aréflexie tendineuse, aréflexie cutanée et cornéenne, signe de Babinski difficile à produire, déviation de la tête et des yeux, aréflexie vestibulaire totale, nystagmus spontané vertical rare ; respiration de Cheyne-Stokes* (facile à faire disparaître par la fermeture de la bouche) ; *pouls régulier* et de fréquence normale.

Dans cet ensemble, ce qui nous paraît revenir au *cervelet* c'est : 1° la grande hypotonie généralisée au cou et à tous les muscles des membres, et également répartie sur les groupes antérieurs et postérieurs (2) ;

2° La faiblesse des réflexes tendineux ou leur absence (ceux du côté où il y avait eu antérieurement atteinte pyramidale étant mieux conservés) et, moins sûrement, l'abolition bilatérale des réflexes abdominaux. En considérant les faits comme nous le faisons, nous revenons à la conception ancienne de Mann et nous sommes également d'accord avec de nombreux travaux cliniques et expérimentaux récents sur le cervelet.

Par ailleurs, ce qui paraît ressortir à l'hémorragie du *quatrième ventricule*, comprimant mollement le plancher sensible de cette région, c'est peut-être :

1° Le *petit nystagmus vertical spontané ;* 2° la *déviation de la tête et des yeux vers un côté ;* 3° l'*abolition de toute réaction de la motilité oculaire réflexe au courant voltaïque*, même intense. Ce dernier point mérite quelques développements. En effet, dans divers cas de comas intenses que nous avons examinés avec Oscar Metzger, puis Daniel Kuhlmann, il existait, comme l'avait déjà vu Rosenfeld, une conservation de la secousse lente, un déplacement lent des yeux qui venaient se loger dans l'angle palpébral sans qu'aucune ébauche de secousse rapide ne les animât en

(1) André-Thomas, dans l'article « Ramollissement cérébelleux » du Nouveau Traité de Médecine, T. XIX, p. 859.

(2) On a fait remarquer que l'hypotonie était bilatérale pour une hémorragie unilatérale ; c'est un fait dont nous croyons trouver l'explication dans la compression brusque de l'hémisphère cérébelleux sain par celui qui contenait le caillot, ce qui réalisait une perturbation cérébelleuse bilatérale.

retour. Chez notre malade: rien, ni secousses rapides, ni aucun mouvement lent. C'est un fait que nous observions pour la première fois ; nous sommes porté à y voir l'effet de la paralysie même des centres réflexes bulbaires du nystagmus (de la secousse lente tout spécialement), et cette exploration voltaïque toute simple pourrait prendre de l'importance dans l'avenir si la même aréflexie vestibulaire s'observait dans d'autres cas d'hémorragie confirmée du quatrième ventricule.

4° Autre signe ventriculo-bulbaire : la *respiration de Cheyne-Stokes* existait chez notre malade à son arrivée à la clinique. C'est là un signe qu'il est classique de rapporter à beaucoup d'états pathologiques du bulbe, et nous ne mettons pas en doute cette conception très solide ; mais il est au moins singulier d'avoir pu faire disparaître immédiatement ce type respiratoire anormal par la simple occlusion de la bouche après nettoyage de l'arrière-gorge, et de ne l'avoir pas vu se réinstaller jusqu'à la mort de la malade. Nous ne pouvons développer ici les pensées que la réflexion sur ce fait nous a suggérées ; l'important était de le faire connaître. Notons, avec d'autres auteurs, comme un fait qui s'apparente peut-être au précédent, que le *pouls* est resté régulier de fréquence et normal jusqu'à la fin de la malade.

Nous ne faisons pas entrer dans la liste des réflexes bulbaires terminaux les *troubles pupillaires* constatés chez la malade, mais observés déjà antérieurement, encore que, sans qu'ils soient spéciaux aux hémorragies du quatrième ventricule, ils puissent lui appartenir surtout quand le myosis est bilatéral.

5° Nous avons discuté au lit de la malade l'opportunité de la *manœuvre de Queckenstedt* ; nous ne l'avons pas pratiquée, parce que peu de temps auparavant, l'ayant faite chez un sujet qui avait depuis quelques semaines un hématome de la dure-mère par traumatisme du crâne, nous avons observé des accidents mortels immédiatement après cette manœuvre et constaté plus tard qu'un nouveau saignement s'était constitué ; nous faisons connaître ce fait en passant, et pour nous excuser de n'avoir pas fait une manœuvre qui théoriquement pouvait apporter un document utile, et surtout pour mettre en garde contre son emploi dans les cas où l'on soupçonne une hémorragie intracranienne.

Pour résumer la partie clinique de ce travail, nous dirons qu'il n'est pas impossible de faire le diagnostic de coma par hémorragie cérébello-ventriculaire et que plusieurs types cliniques ont été observés ; celui formulé par MM. Milian et Schulmann doit correspondre à un certain nombre de cas, et celui que nous avons essayé d'individualiser doit traduire certaines autres formes ; le premier est peut-être en rapport avec le coma par thrombose et ramollissement cérébello-bulbaire, le second avec une hémorragie du cervelet et du quatrième ventricule. Ils ne s'opposent pas, et peuvent même s'associer pour enrichir la sémiologie encore assez pauvre des comas par trouble circulatoire cérébello-ventriculo-bulbaire. Leur intérêt vient de ce que cette connaissance en partie nouvelle peut conduire désormais quelquefois à des essais thérapeutiques.

Considérations thérapeutiques. — 1° Nous avons indiqué déjà le parti que nous avions tiré dans le cas de notre malade de la simple fermeture de la bouche après mise au net de l'arrière-fond de la gorge encombré de mucosités et de sécrétions demi-solides. Nous avions été frappés à diverses reprises déjà de la cessation rapide du ronflement et du type respiratoire spécial de Cheyne-Stokes, en maintenant fermée la bouche, et en évitant naturellement de comprimer la région sous-maxillaire. Nous avons fait faire pour cela de petits appareils composés d'une cupule mentonnière garnie, reliée par des courroies en cuir, qu'il est possible de modifier dans leur longueur, à une calotte occipitale assez large. Ces petits dispositifs peuvent rendre de grands services pratiques. Pour expliquer leur mode d'action, nous sommes portés à considérer l'arrière-gorge comme une zone réflexogène respiratoire très importante, et à ne plus envisager les états pathologiques du bulbe comme les facteurs nécessaires et suffisants à la production du rythme de Cheyne-Stokes.

2° Quand on sait combien les lésions exactement localisées à un hémisphère cérébelleux peuvent être bien tolérées ; quand on sait au contraire la gravité ordinaire de celles qui intéressent la région du quatrième ventricule, surtout quand leur développement est brusque; quand on a sous les yeux une pièce comme celle dont nous avons donné les figures, on se prend à penser qu'une intervention chirurgicale sur la fosse postérieure aurait pu permettre d'enlever le caillot et de sauver la malade... pour un temps.

Nous sommes arrivés à une période heureuse de l'évolution de la neurologie, où ce qui était impossible hier peut n'être aujourd'hui qu'une tentative audacieuses, en attendant d'être demain du ressort de la neuro-chirurgie courante. Les cliniciens ont donc une raison de plus de perfectionner leur sémiologie, et c'est dans ce sens que nous avons présenté cette contribution à l'étude du coma par hémorragie cérébello-ventriculaire.

PARALYSIES FACIALES CHEZ L'ENFANT

PAR

L. BABONNEIX
Médecin de l'hôpital Saint-Louis
(annexe Grancher).

La paralysie faciale n'est pas rare chez l'enfant, puisque, dans ces cinq dernières années, nous avons eu l'occasion d'en observer une vingtaine de cas. Nous voudrions les analyser ici, renvoyant ceux qui désireraient se faire du sujet une idée plus complète à la magistrale leçon que lui a consacrée, dans ses *Cliniques*, le professeur P. Nobécourt (1).

I. Paralysies faciales acquises. — Elles constituent plusieurs groupes.

Laissons de côté celles qui succèdent à une *otite moyenne* et qui sont bien connues. On sait qu'il est de bonne règle, chaque fois qu'on se trouve en présence d'une paralysie de la VIIe paire dont l'origine n'apparaît pas nettement, de faire procéder par le spécialiste à un examen otologique minutieux.

Le plus souvent, la paralysie semble « essentielle », idiopathique. A quelle cause la rattacher ?

Encore qu'il ne faille pas absolument éliminer l'hypothèse d'une congestion subite du nerf sous l'influence du froid et son étranglement dans un conduit osseux qui ne se laisse pas dilater, il faut reconnaître, avec la majorité des auteurs, que l'existence de ces paralysies *a frigore* ne peut être admise, ici comme ailleurs, que sous les plus expresses réserves. Nous n'en avons observé, pour notre part, aucun cas démonstratif.

Peut-on incriminer l'*hérédo-syphilis* ? MM. Bonaba et Valabrègue ont communiqué à la Société de pédiatrie de Montevideo, le 30 août 1917, l'observation d'un enfant de quinze mois, atteint de paralysie faciale gauche avec D.R. A la ponction lombaire, grosse lymphocytose : la réaction de Bordet-Wassermann était positive pour l'enfant, dont le grand-père était un syphilitique avéré.

Nous avons vu nous-même trois malades pour lesquels cette étiologie pouvait être discutée.

Chez le premier, une seule raison de penser au tréponème : c'est que la mère est en cours de traitement. Suffit-elle à entraîner la conviction ?

(1) P. Nobécourt, La paralysie faciale chez l'enfant (Clinique médicale des enfants, *Affections du système nerveux*, Paris, 1928, in-8°, p. 249-269).

Nous ne le pensons pas, la paralysie ayant succédé à une otite.

Observation I. — D... Madeleine, huit ans, envoyée à la consultation le 19 février 1930 par M. le Dr Appert, de Nanterre, pour paralysie faciale gauche de type périphérique survenue, il y a deux mois, à la suite d'une otite moyenne siégeant du même côté et ayant nécessité la trépanation.

La mère, spécifique, est en cours de traitement.

L'examen des yeux, pratiqué par M. le Dr Bégué, est négatif, abstraction faite de l'inocclusion des paupières gauches. Les réflexes iriens sont normaux, ainsi que les fonds d'yeux. Les papilles ont des contours nets et les vaisseaux sont du calibre habituel.

Beaucoup plus intéressants sont les deux suivants.

Obs. II. — Duc... Jean, huit ans, envoyé, le 4 mars 1931, par M. le Dr Chaillous, pour paralysie faciale gauche de type périphérique.

Il y a, chez cet enfant, des raisons sérieuses de penser à l'hérédo-syphilis : saillie des bosses frontales, inégalités dentaires, stries transversales des incisives médianes supérieures : aussi M. le Dr Milian, auquel il est montré, conseille-t-il de le mettre, pendant un mois, au lactate de mercure *per os*, puis, le mois suivant, au sulfarsénol, et de faire ensuite une réactivation. Nous l'avons malheureusement perdu de vue et nous ne savons ce qu'il est advenu de lui.

Chez le sujet de l'observation III, que nous suivons depuis 1930, les présomptions d'hérédo-syphilis ont été renforcées par le traitement qui a donné de très bons résultats.

Obs. III. — H... André, onze mois, envoyé, le 26 mars 1930, par M. le Dr Chaillous pour « strabisme convergent de l'œil droit, avec mouvements nystagmiformes des deux yeux, mauvaise acuité visuelle. Il existe, en plus, une cataracte congénitale incomplète bilatérale, avec papilles douteuses. Etiologie inconnue » (fig. 1).

Antécédents héréditaires et personnels. — Ils sont sans intérêt, abstraction faite :

1° D'une gémellarité ;

2° D'une réaction de Wassermann *très légèrement positive pour la mère.*

Etat actuel. — Les signes principaux sont :

1° Une paralysie faciale droite de type périphérique ;

2° Un angiome tubéreux de la pommette droite ;

3° De la microcéphalie avec grosse arriération mentale ;

4° Des stigmates de rachitisme ancien ;

5° Des troubles oculaires au sujet desquels M. Dupuy-Dutemps nous a donné, le 9 avril 1932, la note suivante :

Œil gauche, cataracte congénitale totale ;

Œil droit, cataracte zonulaire très peu opaque ;

Réflexes pupillaires faibles, mais conservés ;

Fond d'œil éclairable, mais mal visible.

Il ne semble pas exister de grosses lésions de chorio-rétinite.

L'enfant, suivi par nous depuis cinq ans, a été mis, d'emblée, à des cures d'attaque, puis à des cures d'entretien.

Il a été opéré de sa cataracte. Il va beaucoup mieux ; son intelligence s'est développée, sa paralysie faciale a disparu.

MM. Worms et Lavergne, du Val-de-Grâce, ont rapporté, dans le *Paris médical* du 10 juin 1922, le cas d'un garçon de quinze ans pris brusquement de fièvre et de céphalée : au troisième jour, apparition d'un *zona* intercostal, qui évolua de façon normale ; vingt jours après, paralysie faciale droite inférieure légère, sans douleurs, sans phénomènes auriculaires, ayant persisté deux mois. M. P. Nobécourt a cité deux cas analogues dans ses *Cliniques*. Faut-il en rapprocher le cas personnel suivant, où les douleurs, à défaut de vésicules, permettent de soupçonner le zona ?

OBS. IV. — B... Huguette, quatre ans et demi, vue le 13 octobre 1925.

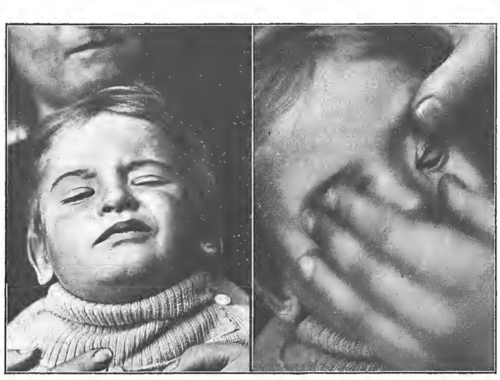
Ses *antécédents héréditaires et personnels* se réduisent à peu de choses.

Histoire de la maladie. — Brusquement, sans cause, au cours d'une santé en apparence excellente, est survenue, il y a huit jours, une *paralysie faciale droite de type périphérique*. Cette paralysie s'est accompagnée, au bout de quarante-huit heures, de douleurs occupant le pavillon de l'oreille. Le point d'émergence du facial est sensible à la pression. Les réactions électriques, recherchées par M. Delherm, le 17 octobre, consistent en une abolition de l'excitabilité faradique et en une diminution de l'excitabilité galvanique. A l'examen local, M. H. Bourgeois ne trouve pas trace d'otite. Aucun élément de zona sur le conduit auditif externe ni sur les régions limitrophes. un trouble général, et, en particulier, pas de fièvre.

La réaction de Wassermann, une première fois douteuse, a été trouvée négative, une seconde fois, par M. Nadal, au laboratoire du professeur Nobécourt.

La paralysie a rétrocédé rapidement et, le 4 janvier 1926, M. Delherm pouvait nous annoncer qu'elle était complètement guérie.

Ainsi, paralysie faciale douloureuse, apparue brusquement, indépendante de toute otite, compliquée de manifestations douloureuses, et ayant disparu complètement en peu de temps, malgré l'intensité des troubles portant sur les réactions électriques.



Observation I. — Paralysie faciale droite périphérique. Coca radio double (fig. 1).

Etant donné que l'examen otologique a été effectué par M. H. Bourgeois lui-même et qu'il n'a pas mis en évidence des vésicules de zona, force est de conclure que paralysie faciale douloureuse ne veut pas dire fatalement zona.

Dans nombre de cas, la paralysie faciale est produite par le virus de la *poliomyélite antérieure aiguë*, ainsi qu'en témoignent les cas suivants, empruntés à la clinique du professeur P. Nobécourt.

En 1898, M. Béclère a eu l'occasion de soigner deux sœurs : poliomyélite antérieure aiguë chez l'une, paralysie faciale chez l'autre.

Au cours de l'épidémie suédoise de 1905, Oscar Wichmann est appelé pour deux frères : paralysie

ascendante mortelle chez l'un, paralysie homolatérale des VII[e] et XII[e] paires chez l'autre.

Une fillette de huit ans et demi, vue par M. A. Netter, est prise de fièvre en juillet 1909 : au bout de quelques jours, paralysie faciale à type périphérique, avec abattement, diplopie et réactions méningées. L'état s'améliore en deux ou trois jours. Au bout d'un mois, la paralysie a disparu.

Un enfant de dix-neuf mois, suivi par Guinon et Simon, a été atteint, il y a une quinzaine, de fièvre, bientôt suivie de paralysie faciale droite totale et de paralysie de la VI[e] paire. Les réactions méningées, tant biologiques que cliniques, sont très accusées. Les paralysies finirent par guérir, après avoir duré un certain temps.

Nous avons eu nous-même l'occasion de suivre un cas de ce genre.

Obs. V. — W..., trois ans et demi, vu, en 1909, avec le professeur Hutinel, auquel il avait été adressé par le professeur Dieulafoy. Cet enfant, sans le moindre antécédent héréditaire ou personnel, avait été pris brusquement de paralysies portant sur les VI[e] et VII[e] paires gauches, d'une part, sur le membre inférieur droit, de l'autre. Il existait, en plus, des vomissements et une démarche ébrieuse. Tumeur cérébrale ? Non, car le D[r] Göerter (de Leyde), qui avait donné les premiers soins, voulut bien nous dire que des accidents analogues avaient été observés *en série*, et que, dans une même journée, 80 enfants de la même ville avaient été pris de la même façon. Il s'agissait donc de poliomyélite antérieure épidémique. Revu, depuis ce moment, à plusieurs reprises, l'enfant garde, en effet, une paralysie flasque et atrophique du membre inférieur droit.

S'est-il agi de la même affection, dans les deux cas suivants ? C'est ce qu'il est permis de penser, sans, toutefois, pouvoir l'affirmer.

Obs. VI. — Ju... Paulette, vingt et un mois, envoyée le 30 décembre 1928, à la consultation par M. J. David pour paralysie faciale droite de type périphérique (fig. 2), s'étant annoncée, il y a trois jours, par de la fièvre et de la somnolence, et s'étant accompagnée, au début, d'une parésie légère et transitoire du membre supérieur droit.

Les examens otologique, ophtalmologique sont négatifs chez cette enfant, qui n'a pas de bacille diphtérique dans la gorge et qui ne présente actuellement aucun trouble d'ordre neurologique, en dehors de sa paralysie, qui semble s'accompagner de D.R. totale.

Autre cas, très comparable au précédent.

Obs. VII. — B... Claude, cinq ans, vu avec M. le D[r] Nadal, le 12 décembre 1933, a été atteint, le 9, de malaise général, avec ascension thermique à 34°,4 semblant liée à l'apparition d'une angine aiguë érythémateuse. Les jours suivants, chute de la température, mais apparition d'une paralysie faciale gauche, de type périphérique, sans aucune lésion auriculaire (Aubry). On constate, de plus, une monoparésie du membre supérieur droit et une diminution du réflexe rotulien droit. Le traitement classique : administration de salicylate de soude et d'uroformine plus tard, électrisation, est aussitôt appliqué. Une amélioration sensible est bientôt constatée et, au bout de quelques mois, aucun phénomène notable ne peut plus être perçu.

Le dernier cas de cette série comporte un élément étiologique qui manque aux précédents.

Obs. VIII. — G... Rémy, deux ans et demi, vu le 2 février 1927.

Aucun *antécédent héréditaire ou personnel à signaler*.



Observation II. — Paralysie faciale droite périphérique (fig. 2).

Histoire de la maladie. — En août 1925, s'est développée une paralysie faciale périphérique du côté droit. Elle a été précédée de quelques phénomènes généraux : fièvre, malaise, convulsions (?), et semble s'accompagner de douleurs dans la moitié droite de la tête.

A noter que, dans le pays qu'habite l'enfant, sévit, en ce moment, une *épidémie de paralysie infantile*.

État actuel. — En dehors de la paralysie faciale, rien à signaler. Il n'y a ni otite, ni sinusite, ni stase papillaire, comme l'a montré l'examen du D[r] Grelault, ni zona, ni signes d'hérédo-syphilis. La réaction de Wassermann a été deux fois négative chez les parents.

Le traitement spécifique, appliqué avec méthode, n'a pas donné de résultats bien nets, et, actuellement, le médecin traitant, M. le D[r] Grunberg, a bien voulu nous faire savoir que, si les troubles sensitifs avaient rétrocédé, la paralysie faciale persistait.

Voilà donc une paralysie faciale périphérique, localisée au côté droit, en apparence « essentielle ».

annoncée par quelques symptômes d'ordre infectieux, accompagnée de douleurs faciales, et qui est survenue au moment où sévissait, dans les environs, une petite épidémie de poliomyélite antérieure aiguë.

La paralysie faciale isolée a été observée dans l'*encéphalite épidémique* (Ch. Achard) Nous avons vu un cas où une chorée de Sydenham s'annonça trois semaines avant l'apparition de tout mouvement involontaire, par une paralysie faciale droite périphérique, précédée elle-même de somnolence et de salivation.

OBS. IX. — A... Andrée, sept ans, vue le 8 octobre 1927.

Histoire de la maladie. — Il y a trois semaines, est survenue une *paralysie faciale droite de type périphérique.* Quelques jours auparavant, l'entourage avait constaté que l'enfant était *somnolente*, fiévreuse, et qu'elle *salivait abondamment.* Il n'y a eu, à aucun moment, de symptômes attribuables à une otite ou d'éruption de zona. Aucun trouble de la sensibilité n'a, non plus, été observé.

Depuis une quinzaine, *chorée aiguë* typique, sans arthropathies, sans manifestations cardiaques.

Etat actuel. — Les deux seules manifestations pathologiques sont :

1° La paralysie faciale droite de type périphérique ;

2° Une chorée de moyenne intensité.

Il n'existe aucun autre trouble nerveux, aucun symptôme d'ordre viscéral.

Aux dernières nouvelles, la chorée était à peu près disparue, mais il persistait encore quelques reliquats de la paralysie faciale.

En somme, phénomènes morbides ayant évolué en trois phases, marquées, la première, par des phénomènes généraux, d'une part, et, de l'autre, par des signes de la série « encéphalitique » : somnolence, salivation ; la seconde, par une paralysie faciale ; la troisième, par une chorée aiguë.

Les cas de paralysie faciale attribuables aux causes précédentes : otite, hérédo-syphilis, zona, poliomyélite antérieure aiguë, encéphalite léthargique, une fois éliminés, il en reste beaucoup d'autres pour lesquels aucune cause n'apparaît nettement. Comme ils surviennent parfois sous forme de petites épidémies (P. Nobécourt), impossible de ne pas les rattacher à l'action d'un *virus neurotrope* indéterminé et qui, sans doute, n'est pas le même dans tous les cas. Voici quelques brèves observations de ce genre.

OBS. X. — C... Paulette, dix ans, amenée à la consultation, le 16 novembre 1930, pour paralysie faciale gauche périphérique, survenue spontanément.

A l'examen électrique, hypoexcitabilité galvanique et faradique du nerf facial gauche, de ses branches et des muscles de la face innervés par lui. Mais il n'y a ni lenteur de la contraction ni inversion de la formule.

Il n'existe aucun signe d'hérédo-syphilis ; la réaction de Bordet-Wassermann est négative pour la mère et pour l'enfant.

OBS. XI. — D... Roland, deux ans, envoyé, le 12 octobre 1932, par un médecin de banlieue, à M. le Dr Halphen pour abcès rétro-pharyngien, avec dysphagie et fièvre. A l'examen, celui-ci ne trouve aucun signe de cette affection, mais constate l'existence d'une paralysie faciale droite de type périphérique, survenue à la suite d'une affection fébrile mal déterminée, qui a débuté il y a un mois et demi et a duré une quinzaine.

A l'examen électrique, R.D. complète des muscles correspondants.

Il n'y a, chez cet enfant, aucun antécédent héréditaire ni personnel, sauf un certain retard dans la sortie des premières dents et dans les premiers pas.

La réaction de Wassermann est négative chez sa mère et chez lui (Dr Marçais).

L'examen bactériologique de la gorge et du cavum reste négatif, et pas plus les frottis que les cultures n'y montrent la présence de bacilles de Löffler.

OBS. XII. — G... Simone, onze ans et demi, amenée le 22 octobre 1930, pour paralysie faciale gauche de type périphérique, survenue spontanément le mercredi précédent.

L'examen des oreilles reste, chez cette fillette, entièrement négatif (Dr Camus). De même, l'examen des yeux, pratiqué par M. le Dr Bégué.

Il n'existe, non plus, chez elle, aucun signe d'hérédo-syphilis.

Notons que les trois cas précédents proviennent des régions : Drancy, la Courneuve, Bobigny, indiquées par M. le professeur Nobécourt comme lui ayant fourni la plupart des siens.

Citons encore quelques faits du même ordre.

OBS. XIII. — Iuq... Micheline, deux ans, venue, pour paralysie faciale gauche de type périphérique, sans otite.

A l'examen oculaire, aucune paralysie, aucun signe de stase (Dr Bégué).

A l'examen électrique, hypoexcitabilité galvanique et faradique du nerf et des muscles par lui innervés.

OBS. XIV. — M... Maurice, quatorze ans, envoyé par M. Lamy le 21 mars 1927 pour une *paralysie faciale gauche de type périphérique*, s'étant installée, il y a quelque temps, sans cause apparente.

Etat actuel. — Ce qui domine, chez lui, c'est cette paralysie faciale avec diminution de l'excitabilité électrique pour les muscles innervés par la branche supérieure, abolition pour le zygomatique et pour les muscles du menton et, au contraire, exagération de l'excitabilité électrique du tronc nerveux (Cagninacci).

Aucun signe d'otite, d'hypertension intracranienne, d'hérédo-syphilis. L'examen neurologique est négatif, abstraction faite d'une certaine hyperréflectivité tendineuse, surtout nette aux membres inférieurs. L'état général est excellent.

OBS. XV. — Lh... Louis, douze ans, entré le 26 février 1932, pour paralysie faciale périphérique du côté droit, ayant débuté il y a une semaine (fig. 3). M. le Dr Mastagli,

qui nous l'adresse, note que, les premiers jours, il y a eu de la fièvre, mais qu'on ne trouve aucun signe d'hypertension intracranienne et qu'il n'y a, en particulier, aucun signe de stase. L'examen des oreilles reste négatif. A l'examen électrique, légère hypo-excitabilité faradique et galvanique du nerf.

Rien à signaler pour l'état général, si ce n'est que l'enfant aurait été soigné, par M. J. Hallé pour dilatation des bronches et que rien ne permet de conclure, chez lui, à l'hérédo-syphilis.

Il aurait été intéressant de rechercher la présence ou l'absence, dans le sérum de nos malades, d'une réaction de neutralisation pour le virus de la paralysie infantile. Positive, elle n'aurait pas signifié grand'chose, étant donnée l'extrême fréquence des formes frustes de la poliomyélite antérieure aiguë ; négative, elle aurait éliminé ce diagnostic. Malheureusement, les circonstances économiques n'ont pas permis aux savants de l'Institut Pasteur de procéder à cette étude, quelque désir qu'ils en eussent. Nous aurions voulu aussi savoir ce que devenaient nos patients. Aisée s'ils étaient entrés à l'hôpital, cette enquête ne pouvait aboutir à la consultation, où la plupart d'entre eux n'ont été vus qu'une fois, et où il a été impossible de pratiquer les examens indispensables, dont, surtout, la ponction lombaire.

II. Paralysies faciales congénitales. — Nous avons eu l'occasion d'en voir quatre cas.

A. ***Paralysies faciales périphériques simples.***

OBS. XVI. — Bo... Annik, trois ans, envoyé, le 1er avril 1933, par M. le Dr J. Huber, pour paralysie faciale congénitale droite.

Aucun antécédent à signaler : les parents sont bien portants, ainsi que deux autres enfants ; la naissance, à terme, s'est faite dans de bonnes conditions.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative pour la petite malade.

Etat actuel. — En dehors de la paralysie, rien à signaler, si ce n'est du strabisme interne ; quelques stigmates de rachitisme.

M. Dupuy-Dutemps, qui a procédé à l'examen ophtalmoscopique, n'a trouvé ni lésions du fond d'œil, ni paralysie de la VIe paire, ni modification des réflexes pupillaires.

Il n'y a pas de pied bot.

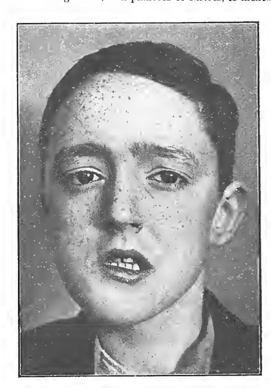
Ainsi, paralysie faciale périphérique congénitale de cause inconnue.

B. ***Paralysies faciales périphériques associées.***

OBS. XVII (L. Babonneix et L. Miget). — Solange A..., âgée de cinq ans, née à terme, après un accouchement normal et rapide.

Dès la naissance, l'entourage a remarqué une déformation de la face, de la bouche en particulier, accompagnée de troubles de la succion et de la déglutition qui ont rendu l'alimentation difficile. Plus tard, vers l'âge de trois ans, on a constaté l'atrophie linguale, en raison du retard et de la difficulté de la parole.

A l'examen, l'attention est attirée d'emblée par le facies. La physionomie immobile, inexpressive, hébétée, les yeux largement ouverts et larmoyants, le nez épaissi à la racine, la bouche entr'ouverte laissant apercevoir des dents irrégulières, mal plantées et cariées, le menton



Observation III. — Paralysie faciale droite périphérique (fig. 3).

fuyant, donnent à l'enfant l'apparence d'une pseudobulbaire.

Les troubles de la musculature oculo-palpébrale consistent surtout en une abolition des mouvements de latéralité volontaires et réflexes, avec strabisme convergent et conservation des mouvements de verticalité. Le clignement est rare, mais le réflexe naso-palpébral donne une réponse légère.

Une asymétrie faciale, très nette au repos, témoigne d'une paralysie faciale gauche. De ce côté, les traits paraissent plus étalés, la queue du sourcil plus basse, le sillon naso-génien moins accentué, la commissure buccale légèrement déviée à droite, les rides du front effacées.

Les mouvements volontaires exagèrent la paralysie faciale gauche, évidente à un simple examen, et font apparaître la paralysie faciale droite, d'ailleurs atténuée.

L'occlusion des paupières est incomplète, avec signe de Charles Bell bilatéral.

La bouche est déformée, la lèvre supérieure proéminente, l'inférieure comme rétractée. La fermeture de la bouche est impossible sans qu'intervienne un trouble de l'articulation dentaire, et l'enfant ne peut ni siffler, ni souffler.

La langue, non déviée, peu mobile, animée de contractions fibrillaires, est petite, amincie, creusée d'une gouttière médiane et irrégulière. La parole est nasonnée, lente, monotone et difficile, la salivation abondante, la mastication et la déglutition très gênées.

Il n'existe ni paralysie vélo-palatine, ni troubles auditifs, respiratoires ou cardiaques.

La motilité des membres paraît normale, sans diminution appréciable de la force musculaire, sans amyotrophie ; la sensibilité n'est pas modifiée. Les réflexes tendineux sont uniformément vifs, les réflexes cutanés normaux sans extension de l'orteil, le réflexe cornéen diminué.

L'examen complet ne révèle aucun trouble important, l'état général est satisfaisant.

L'examen oculaire (Dupuy-Dutemps) donne les résultats suivants : réflexes pupillaires normaux, occlusion incomplète des paupières, strabisme convergent qui semble dû à une parésie bilatérale des droits externes, plus accentuée à gauche, comme la paralysie faciale. Paralysie du moteur oculaire commun, ébauche du réflexe paradoxal de Cestan et Dupuy-Dutemps. Fond d'œil normal.



Observation IV. — Paralysie faciale congénitale droite (fig. 4).

L'examen électrique décèle une inexcitabilité faradique et galvanique du nerf facial gauche et une hypoexcitabilité faradique et galvanique du facial droit, sans réaction de dégénérescence.

Intelligence et caractère semblent normaux.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang des parents et de l'enfant, chez laquelle on ne constate, d'ailleurs, aucun stigmate, en dehors des lésions dentaires.

L'étude des antécédents héréditaires ou collatéraux ne met en évidence aucun fait pathologique important.

La petite Solange est la cadette d'une famille de cinq enfants bien portants (l'une de ses sœurs est atteinte de luxation congénitale de la hanche peu accusée) et les parents jouissent d'une excellente santé.

Obs. XVIII (L. Babonneix et P. Harvier). — Léonie D..., âgée d'un an, est l'unique enfant de parents bien portants. Née à terme, après une bonne grossesse et un accouchement normal.

Dès la naissance, la mère aurait constaté une déviation de la bouche et une convergence des globes oculaires.

Actuellement, l'état général, malgré des troubles intestinaux liés à une alimentation défectueuse, est assez satisfaisant. Les différents organes sont sains.

Lorsque l'enfant est au repos, on constate une paralysie faciale gauche évidente. Toute l'hémiface gauche paraît immobile. Les fentes palpébrales sont également ouvertes des deux côtés, mais la queue du sourcil est plus basse du côté gauche. Le sillon naso-génien est à peine esquissé, l'aile du nez aplatie et l'orifice nasal rétréci, la commissure labiale nettement déviée et abaissée de ce côté.

Cette paralysie devient plus évidente encore au moment des cris ou lors du sommeil, la paupière gauche ne recouvrant, alors, qu'à moitié le globe oculaire.

Il existe, de plus, une ophtalmoplégie externe bilatérale ; au repos, on note un strabisme convergent des plus net ; lorsqu'on fait suivre des yeux un objet brillant, on constate que les mouvements en haut et en dehors (petit oblique), de rotation en bas et en dehors (petit oblique) sont impossibles, tandis que les mouvements d'élévation et d'abaissement des globes oculaires sont corrects. Il s'agit donc d'une paralysie des muscles droits externes, grands et petits obliques. Il n'y a pas de ptosis. Des deux côtés, on constate un nystagmus continu, rapide, vertical ou rotatoire. Les pupilles sont légèrement dilatées, mais égales. Les réflexes lumineux et consensuels sont normaux, de même que la sensibilité de la cornée et de la conjonctive. L'examen du fond d'œil montre des papilles légèrement saillantes, les veines dilatées, les artères un peu rétrécies, la choroïde en voie d'atrophie, et l'absence congénitale de pigment rétinien.

Il n'y a pas d'autre déformation. La langue, la voûte palatine, le voile, la luette sont intacts, la déglutition facile.

Les troubles de la sensibilité, les troubles trophiques et vaso-moteurs font défaut. Les réflexes tendineux sont normaux ; le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés.

L'examen électrique montre l'existence d'une inexcitabilité faradique et galvanique complète du nerf facial à son point moteur. Des muscles faciaux, seuls les muscles du menton, de la commissure labiale et de l'aile du nez sont excitables, mais leur excitabilité est diminuée par rapport à celle du côté droit.

Ces deux observations sont des exemples typiques de paralysies faciales congénitales du type périphérique, auxquelles s'associent fréquemment d'autres malformations : absence de caroncules lacrymales, d'un chef musculaire des pectoraux, de l'amygdale, du pavillon de l'oreille, de double pied bot (Perriol et Bouvier, Alajouanine, Huc, Gopcevitch et R. Garcin).

C. Il existe aussi des ***paralysies faciales congénitales de type central.*** En voici un cas personnel :

Obs. XIX. — Jeannine X..., neuf ans, vue le 10 février 1932. Elle nous est envoyée de l'hôpital Bretonneau pour paralysie faciale congénitale droite.

Antécédents héréditaires et antécédents personnels. — Les parents, non consanguins, sont bien portants, ainsi qu'une autre fille âgée de dix ans. Pour la jeune Jeannine, bien que la grossesse ait été normale, l'accouchement s'est produit trois semaines avant terme ; il a été très rapide. Le poids, à la naissance, était de 2^{kg},500.

L'enfant a été nourrie au sein quatre mois, puis soumise à l'allaitement mixte. Elle a eu ses premières dents « très tard », a marché vers quinze mois. A deux ans, coqueluche compliquée de broncho-pneumonie. Plus tard, oreillons.

Histoire de la maladie. — La paralysie faciale a été soignée, il y a quelques années, par M. Delherm qui, à l'examen électrique, a trouvé des réactions normales pour le nerf comme pour les muscles.

Etat actuel. — La paralysie faciale, de type central (fig. 4), siège à droite. Elle s'accompagne :

1° De microcéphalie ;

2° De myopie ;

3° D'arriération mentale ;

4° De troubles du caractère : impulsions, colères ;

5° De lésions dentaires : dents irrégulières, en mauvais état.

Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives pour la mère et l'enfant.

Il n'y a ni paralysie oculaire, ni malformation : pied bot, anomalies congénitales du cœur.

Comment expliquer les deux premiers cas (fig. 5) ?

Dans l'un comme dans l'autre, les rapports intimes des VIIe et VIe paires expliquent l'atteinte simultanée des deux nerfs.

Dans l'observation XVII (schéma de gauche), l'atteinte bilatérale semble indiquer une malformation bulbo-protubérantielle s'étendant, en avant, jusqu'aux tubercules quadrijumeaux, où se trouvent les origines de la IIIe paire, en arrière jusqu'aux noyaux du XII.

Même interprétation pour l'observation XVIII (schéma de droite), où, du VI, elle atteint les noyaux du pathétique, et des deux côtés, le centre du petit oblique contigu aux précédents. Selon la conception de Hensey et Voelkers, il est possible d'admettre, dans ce cas, une agénésie de la substance grise du côté gauche, étendue en longueur de l'eminentia teres, en arrière, à la partie la plus postérieure du noyau du III, et, à droite, localisée aux noyaux du moteur oculaire externe (VI), du pathétique (IV) et à la partie voisine du noyau de la IIIe paire.

L'aplasie nucléaire, invoquée par Möbius, est donc probablement la cause des troubles paralytiques observés dans ces deux cas. Les troubles électriques plaident en faveur de cette hypothèse ainsi que l'existence, dans l'observation XVIII, de choroïdite atrophique, et l'absence de pigment rétinien, lésion dont l'origine congénitale est indiscutable.

Quant aux paralysies de type *central*, elles sont encore mal connues, et il est vraisemblable qu'elles sont dues, elles aussi, à des malformations, intéressant, non plus le tronc du facial, mais l'un des faisceaux géniculés.

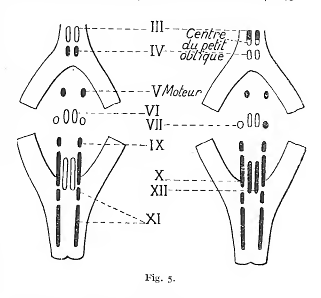


Fig. 5.

Bibliographie personnelle

L. Babonneix et P. Harvier, Paralysie faciale unilatérale et ophtalmoplégie externe bilatérale congénitale (*Gazette des hôpitaux*, 5 novembre 1908, n° 127).

L. Babonneix et A. Coyon, Un cas de paralysie ascendante aiguë chez un enfant de onze ans (*Gazette des hôpitaux*, 9 février 1911, n° 16).

L. Babonneix, Paralysies aiguës essentielles (*Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 25 juin 1928).

L. Babonneix et A. Miget, Paralysies faciales congénitales (*Gazette des hôpitaux*, 22 juin 1932, n° 50).

L. Babonneix et Bize, Paralysie faciale (*Traité de médecine des enfants*, Paris, 1934, in-8°, t. V, p. 224 et 237).

L. Babonneix, Quelques cas d'encéphalite aiguë chez l'enfant (*La Semaine des hôpitaux de Paris*, 15 janvier 1935).

LES NEURO-ANÉMIES (1)

PAR

L. LARUELLE et L. MASSION-VERNIORY

Alors qu'il y a une dizaine d'années les neuro-anémies étaient considérées comme rares, l'intérêt soulevé par la découverte de l'opothérapie hépatique et une meilleure éducation médicale ont montré que ces affections étaient plus fréquentes qu'on ne le pensait. L'actualité et l'importance du sujet nous paraissent mériter une mise au point destinée à faciliter la tâche des praticiens dans laquelle on étudiera sommairement : la symptomatologie nerveuse, les altérations sanguines, les rapports mutuels de ces troubles, le diagnostic et le traitement des neuro-anémies.

Symptômes nerveux. — Selon la partie de l'appareil nerveux qui est touché, ils peuvent réaliser le tableau de la polynévrite, celui de la myélite funiculaire et des syndromes mentaux.

I. Dans la **myélite funiculaire** les cordons postérieurs et latéraux peuvent être lésés isolément ou plus souvent concurremment. Dans ce dernier cas, la symptomatologie réalise celle des scléroses combinées de la moelle. C'est la forme la plus fréquente. En réalité, il s'agit d'une *myélose*, c'est-à-dire d'une dégénérescence et non d'un processus inflammatoire. Cette dégénérescence combinée subaiguë de la moelle, touchant à la fois la voie pyramidale et les cordons postérieurs, est l'aboutissant habituel d'un état qui débute rarement par une paraplégie spasmodique, le plus souvent par un syndrome cordonal postérieur : le syndrome des fibres radiculaires longues de Dejerine. Ce syndrome est caractérisé par les signes suivants : démarche ataxique, hypotonie des membres inférieurs avec abolition des réflexes tendineux, intégrité des réflexes cutanés, abolition du sens vibratoire, altération du sens des attitudes, Romberg. C'est à ce stade cordonal postérieur que ces malades viennent habituellement consulter le médecin.

Nous insistons sur le fait que les **paresthésies** sont un symptôme pour ainsi dire constant du début de la maladie. Elles se traduisent par des sensations d'engourdissement, de fourmillements, de froid aux extrémités ou d'étau autour des genoux. Chez un individu de la quarantaine ou de la cinquantaine, de santé en apparence florissante, qui en plus d'une fatigabilité générale d'une inappétence et d'une diminution de capacité de travail, accuse de telles paresthésies se manifestant avec persistance, dès le réveil, au cours de la journée et même la nuit, il faut songer à un syndrome neuro-anémique débutant.

Déjà à ce stade initial, dont la symptomatologie est d'une banalité telle qu'elle n'inquiète sérieusement ni le malade ni le médecin, un examen neurologique au cours duquel on n'a pas négligé la vérification de la sensibilité osseuse au diapason permettra un diagnostic formel.

Nous avons rapporté l'observation (2) d'un sujet de quarante-sept ans, accusant de tels symptômes, chez qui la constatation d'une abolition du sens vibratoire, à l'exclusion de tout autre symptôme neurologique, nous orienta vers un syndrome neuro-anémique à son début, dont l'existence fut pleinement confirmée par les analyses du sang.

Les troubles des sensibilités superficielles, consistant en hyper, hypo ou anesthésies à prédominance distale, apparaissent plus tardivement dans la sclérose combinée que ceux de la sensibilité profonde (sens vibratoire au diapason, sens des attitudes). Les sensibilités superficielles peuvent être touchées soit partiellement, soit globalement.

Lorsque la sclérose atteint les cordons marginaux qui renferment les fibres spino-cérébelleuses, la symptomatologie s'enrichit des signes indiquant une perturbation de la fonction cérébelleuse : troubles de l'équilibre, Romberg, dysmétrie.

En résumé, le tableau clinique habituel de la myélite funiculaire comporte trois étapes : 1° **syndrome paresthésique et des voies longues** (plus rarement paraplégie spasmodique), 2° **sclérose combinée**, où les troubles de la série pyramidale viennent s'ajouter au syndrome cordonal postérieur, 3° **myélite transverse terminale**. L'évolution s'étend sur une durée de quelques mois à un an, parfois davantage.

II. Les cas de **polynévrites** anémiques sont rares. On peut observer des troubles moteurs avec parésies distales et atrophies, des troubles sensitifs avec myalgies, ou les deux à la fois. Ils sont parfois difficiles à distinguer des syndromes des voies longues, dont ils peuvent épouser la forme. On les rencontre purs ou associés à une lésion de la moelle.

III. Les **troubles mentaux** ne sont pas spécialement caractéristiques au cours des états anémiques. En général, les malades sont difficiles, mécontents ; on note des états dépressifs ou, au contraire, d'excitation maniaque. On observe également des délires, souvent sous forme de

(1) Travail du Centre neurologique de Bruxelles.

(2) L. LARUELLE et L. MASSION-VERNIORY, L'abolition précoce du sens vibratoire au diapason au stade paresthésique du syndrome neurologique de Biermer (*Rev. neurolog.*, n° 2, février 1935).

persécution, mais, d'après Schneider, le trouble de la conscience n'est pas très profond. Des états confusionnels alternent souvent avec des états presque normaux ; il existe des troubles psychosensoriels variés. Ces troubles s'observent, soit à la période terminale de la sclérose combinée, soit à l'exclusion de tout autre symptôme nerveux.

Les altérations sanguines. — Si la formule sanguine le plus souvent observée au cours des anémies est celle de l'anémie pernicieuse cryptogénique, il faut savoir que des troubles nerveux se rencontrent au cours d'anémies variées, qui sortent nettement du cadre de l'anémie pernicieuse.

L'*anémie de Biermer* est, comme on le sait, caractérisée par l'anémie, l'hyperchromie, la mégalocytose et la mégaloblastose. Ces deux derniers états témoignent de la réversion de l'hématopoïèse vers le type mégaloblastique embryonnaire, qui est la caractéristique de l'anémie pernicieuse. Comme dans toute anémie banale, on observe de l'anisocytose et de la poïkilocytose. La leucopénie avec neutropénie, lymphocytose relative et déviation vers la droite de l'échelle d'Arneth s'observent en période de déglobulisation. Il existe une légère diminution du nombre des plaquettes sanguines.

La moelle osseuse est donc à la fois touchée dans son hémopoïèse rouge, blanche et thrombocytique, mais au détriment de la première surtout.

Le taux des réticulocytes (hématies jeunes granulo-filamenteuses prenant les colorants vitaux), normalement inférieur à 10 p. 1 000, est encore moindre dans l'anémie pernicieuse, témoignant par là de la faible tendance régénérative de la moelle osseuse. Les réticulocytes constituent parfois un élément diagnostique important, puisqu'au cours de l'hépatothérapie on voit leur taux s'élever, du septième au neuvième jour, dans des proportions considérables (60 à 460 p. 1 000). C'est la crise réticulocytaire.

Au point de vue sanguin, on note :

De l'hyperbilirubinémie, pouvant atteindre trois unités, alors que le taux de la bilirubine reste normal dans les autres anémies. Elle résulte de l'hyperhémolyse due à la moindre vitalité des globules rouges ;

De l'hypocholestérinémie ;

Une augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges, due non à un processus infectieux, mais à l'anémie.

Les **troubles digestifs**, conditionnés par une atrophie de la muqueuse des voies digestives, se caractérisent essentiellement par une glossite de Hunter et par de l'achylie gastrique.

La langue est rouge, lisse et vernissée, fissurée, épaisse et douloureuse.

La glossite est un signe constant, lorsque l'anémie atteint un certain degré : il faut toujours avoir soin de la rechercher. Nous avons rapporté ailleurs (1) l'histoire d'une femme de cinquante-sept ans présentant un syndrome des voies longues, en rapport avec une anémie pernicieuse, dont le début remontait à neuf mois, et qui éprouvait des sensations douloureuses de la langue (glossite de Hunter typique) depuis plus de trois ans. Les nombreux médecins consultés avaient prescrit des traitements variés (nitrate d'argent, acide borique, etc.). Elle avait fini par se faire extraire les dents.

Sans être absolue, l'achylie gastrique constitue cependant la règle. On la recherche après un repas d'épreuve, ou après injection d'histamine. C'est un signe très précoce, dont l'existence peut venir en aide lorsque le diagnostic est douteux. Nous l'avons observée dans tous nos cas, même dans ceux où les symptômes nerveux précédaient le syndrome sanguin.

On note encore de la pyorrhée alvéolo-dentaire, des infections gingivales, de l'inappétence, des vomissements alimentaires ou bilieux et parfois de la diarrhée. L'habitus est assez caractéristique, le teint est pâle, terreux ou subictérique, les muqueuses décolorées. L'asthénie est marquée et contraste avec une conservation du poids et une santé extérieure florissante. Il existe des palpitations, de la dyspnée d'effort, des souffles cardiaques fonctionnels, de petits œdèmes. On peut noter des températures parfois élevées, lorsque l'anémie est extrême.

Si l'anémie pernicieuse cryptogénique est la forme habituelle du syndrome neuro-anémique, d'autres états anémiques — ce fait est moins classique — peuvent se rencontrer associés aux mêmes troubles nerveux. Voici deux exemples qui le démontrent :

1. Une femme de vingt-huit ans, retour du Congo où on accouchement, remontant à cinq mois, fut suivi des fortes hémorragies et d'un affaiblissement progressif, présente à son entrée au C. N. un syndrome de dépression mentale très accentué et un état général précaire. Au début du séjour les symptômes psychiques se sont aggravés, la malade faisant de façon intermittente des crises de psychose avec agitation. Dans la suite, ces troubles se sont atténués, mais il s'est développé chez elle une anémie intense s'accompagnant de température à grandes oscillations, les clochers atteignant parfois 40°,5.

La formule hématologique a montré une diminution considérable du nombre des globules rouges, qui est tombé à 2 040 000, avec réduction parallèle de l'hémo-

(1) J. Moeller, L. Massion-Verniory et B. Cornil, Anémie pernicieuse cryptogénique et myélites funiculaires (*Scalpel*, n° 42, 20 octobre 1934).

globine ; on notait de la leucopénie avec neutropénie, mais pas de formes anormales.

L'absence de toute forme réactionnelle dans le sang et l'existence de la température ont fait porter le diagnostic d'anémie aplastique, avec pronostic pessimiste.

Les causes de cette anémie sont restées inconnues : pas d'hématozoaires, pas de sang dans les selles, pas d'infection pulmonaire, pas de bacilles de Koch dans l'expectoration ni dans les selles.

Le traitement a fait intervenir successivement l'hépatrol, le foie de veau frais, l'opothérapie médullaire et les petites transfusions. Après quatre mois, la malade s'est améliorée au point qu'elle a pu quitter la clinique dans un état se rapprochant de la guérison complète : disparition des symptômes psychiques et nerveux, état général florissant avec reprise de poids de plus de 6 kilogrammes ; restauration totale du sang blanc et rouge, température normale.

2. Une femme de trente-huit ans, sans hérédité spéciale, développe en quelques mois un syndrome des voies longues typique, caractérisé par une démarche ataxique, une aréflexie tendineuse aux membres inférieurs, l'intégrité des cutanés supérieurs et inférieurs, un Romberg, une presque abolition du sens vibratoire aux membres inférieurs et un trouble du sens des attitudes aux orteils. Quelques semaines auparavant, son médecin avait constaté une anesthésie au niveau des pieds, à la piqûre.

Les premiers symptômes, remontant à sept mois, consistaient en dérobement des jambes, faiblesse des membres inférieurs avec impression d'une mauvaise circulation à ce niveau, lourdeur des pieds, sensation d'étau aux genoux, crampes dans les jambes, celles-ci étant œdématiées. On notait également des troubles du caractère : hyperémotivité, irritabilité, angoisses et dépression.

Plusieurs hyperpnées ne mirent pas en évidence de signes d'atteinte de la voie pyramidale.

Les pupilles réagissent normalement. Les réactions du liquide céphalo-rachidien sont entièrement normales. Bordet-Wassermann négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

La formule hématologique est la suivante :

Hémoglobine : 68 p. 100. Valeur globulaire : 1,21.

Globules rouges : 2 600 000.

Globules blancs : 10 000.

Formule leucocytaire : Polynucléaires neutrophiles : 58 p. 100 ; basophiles : 1 p. 100 ; éosinophiles : 5 p. 100 ; lymphocytes : 28 p. 100 ; mononucléaires : 8 p. 100.

Pas de formes anormales. Réticulocytes : 25 p. 1 000.

Conclusion : anémie forte, forte neutropénie, lymphocytose absolue, monocytose et éosinophilie légères. Réticulocytose.

Le taux de la bilirubine et de la cholestérine dans le sang est normal. Il n'y a pas d'achlorhydrie.

La langue est un peu vernissée avec atrophie papillaire par places.

Le syndrome sanguin s'écarte nettement de celui de l'anémie de Biermer. De plus, au neuvième jour du traitement au foie de veau, il ne se produit pas de crise réticulocytaire (29 p. 1 000).

Cependant, sous l'influence de l'hépatothérapie, la formule sanguine s'améliore progressivement (gain de plus de 1 000 000 de globules rouges en trois semaines) et les troubles nerveux régressent de façon étonnante : la sensibilité superficielle est intacte, le sens des attitudes est redevenu normal, le sens vibratoire est mieux perçu ; la marche, beaucoup plus assurée, n'est plus ataxique. Le teint, le moral et l'appétit sont excellents.

Ces cas, et d'autres analogues, nous montrent que le syndrome neuro-anémique ne peut pas être réduit à une entité où les troubles nerveux sont associés à un type sanguin uniforme, celui de l'anémie pernicieuse cryptogénique. Au contraire, le cadre des neuro-anémies doit être élargi au profit des anémies pernicieuses secondaires, des anémies qui par certains aspects s'apparentent aux anémies pernicieuses, des anémies simples, des anémies aplastiques cryptogéniques ou secondaires à des états toxiques, infectieux, cachectiques ou carentiels, des chloro-anémies et même des leucémies. Au cours de ces divers états peuvent, en effet, s'observer des syndromes neuro-anémiques proprement dits.

Rapports entre l'anémie et les troubles nerveux. — Ces rapports sont extrêmement variables. Aux extrêmes, on note les anémies sans troubles nerveux et les myélites funiculaires sans anémie. Entre les deux, toutes les combinaisons sont possibles, suivant le degré d'anémie et l'intensité des troubles nerveux.

La forme la plus fréquente est la forme anémique simple et la forme anémo-digestive, dans laquelle, au syndrome sanguin, s'ajoutent la glossite de Hunter, l'achlorhydrie et l'anorexie. La gastrite atrophique et même la glossite s'observent fréquemment au cours des anémies, non seulement dans l'anémie de Biermer, mais également dans l'anémie simple, la chlorose, les anémies secondaires, et même en dehors de l'anémie.

La forme classique du syndrome neuro-anémique est réalisée soit par la forme anémo-nerveuse, soit, plus souvent, la forme anémo-neuro-digestive, l'association des troubles sanguins, nerveux et gastriques réalisant au complet le tableau du *syndrome de Lichtheim.*

Si dans bon nombre des cas l'anémie précède l'installation des troubles nerveux, ceux où l'apparition de ces derniers est la première en date ne constituent pas l'exception, et nous pensons que ce fait clinique serait plus fréquent si les troubles nerveux étaient recherchés systématiquement et avec rigueur dans les états anémiques. Un autre fait clinique frappant est la précocité d'apparition du syndrome digestif ; la glossite de Hunter et l'achlorhydrie existent souvent, alors que les troubles nerveux et sanguins sont à peine ébauchés. C'était le cas pour le malade auquel nous avons fait allusion plus haut.

A propos de la précession des troubles nerveux sur les troubles sanguins, nous avons rapporté ailleurs l'observations d'un homme de quarante

et un ans, présentant un syndrome des voies longues typique et où la carence des signes hématologiques fut compensée, d'une part par le test hépatothérapique au cours duquel le malade fit une crise réticulocytaire et, d'autre part, par l'achlorhydrie complète à jeun et après injection d'histamine. Il existait de plus de l'hyperbilirubinémie et de l'hypocholestérinémie.

L'évolution confirma d'ailleurs le diagnostic, le malade ayant, sous l'influence de l'opothérapie hépatique et gastrique, récupéré une activité normale.

Nous signalons, à propos de ce cas, l'intérêt de l'*épreuve d'hyperpnée* qui, par la mise en évidence, à plusieurs reprises, d'une séméiologie pyramidale et notamment d'un Babinski bilatéral, permettait de déceler une évolution vers la sclérose combinée cliniquement inexistante.

Restent enfin les cas de myélite funiculaire sans troubles anémiques ni digestifs. Bien que certains auteurs tendent à rattacher ces cas, à étiologie inconnue, aux syndromes neuro-anémiques, en fait, rien jusqu'à présent n'autorise à les faire rentrer dans cette catégorie.

Le fait que l'anémie n'est pas nécessairement la première en date, implique qu'elle ne conditionne pas l'apparition des troubles nerveux. Troubles sanguins, troubles digestifs et troubles nerveux constituent autant de signes différents, isolés ou associés, sans interclations causales, mais sous la dépendance d'un facteur étiologique commun.

Diagnostic. — Il doit être précoce ; la récupération sera d'autant plus marquée que le traitement s'adressera à des troubles nerveux à évolution récente. C'est donc au stade initial du syndrome neurologique qu'il faut songer à la possibilité de l'association d'une anémie, et diriger l'enquête vers un examen du sang et du suc gastrique. Il faut y penser lorsqu'un malade se plaint de paresthésies persistantes des mains et des membres inférieurs ; l'examen neurologique ne doit rien négliger ; nous avons vu combien la recherche du sens vibratoire au diapason était susceptible de fournir de précieux renseignements. A ce stade, il n'y a guère que la *sclérose multiple* à son début qui puisse faire hésiter ; mais, dans celle-ci, les paresthésies sont plus fugaces, plus mobiles et moins symétriques. Elle s'accompagne d'ailleurs souvent de quelque autre symptôme encéphalique, vertige, diplopie, névrite retro-bulbaire, etc. De plus, alors que la sclérose en plaques se rencontre entre vingt et trente-cinq ans, le syndrome neuro-anémique se manifeste habituellement plus tard. Le teint terreux ou légèrement jaunâtre contraste avec l'aspect extérieur, la langue présente déjà des caractères de la glossite, la fatigue générale est anormale.

Au stade cordonal postérieur, ce syndrome est fréquemment confondu avec le *tabes*. Cependant, l'absence des douleurs radiculaires, les réactions normales des pupilles et du liquide céphalo-rachidien éviteront facilement une méprise. Le diagnostic avec une *polynévrite rhumatismale* ou avec un *pseudo-tabes polynévritique* est plus spécieux ; il faut retenir que les polynévrites anémiques pures sont rares, les réactions électriques des muscles sont qualitativement normales.

Dans les cas où le syndrome cordonal postérieur précède les signes anémiques, il faut toujours avoir soin de pratiquer une *épreuve d'hyperpnée* dont l'un de nous a signalé depuis longtemps la valeur révélatrice, sensibilisante d'une symptomatologie nerveuse latente. Par la mise en évidence d'un Babinski ou de tout autre signe indiquant une perturbation de la voie pyramidale, elle permet d'affirmer que la myélite funiculaire est en voie de constitution. Chez les malades qui furent adressés au C. N. au stade de syndrome cordonal postérieur, la pratique de l'hyperpnée apporta souvent de précieux renseignements. Dans un de ces cas, une sclérose combinée typique s'installa ultérieurement de façon permanente ; dans un autre cas, alors que le tableau clinique reste celui d'un syndrome des voies longues, le renouvellement de l'hyperpnée met chaque fois en évidence des signes de la série pyramidale ; de plus, elle exalte les signes ataxiques disparus sous l'influence du traitement hépatique. Dans un autre cas encore, l'amélioration après hépatothérapie fut telle que de nouvelles hyperpnées ne décelèrent plus de signes pyramidaux.

Dans les cas de syndromes des voies longues où le diagnostic étiologique est délicat, l'hyperpnée permet donc souvent d'éliminer une affection sensitive pure et de prévoir, si le traitement est insuffisant, une évolution vers la myélite funiculaire. Elle permet également de soupçonner l'état histo-pathologique de la moelle, les lésions histologiques étant en avance sur les signes cliniques.

A la période d'état, la myélite funiculaire en rapport avec une anémie est à ne pas confondre avec les différentes scléroses combinées : vasculaires des vieillards, familiales, tabes combiné, sclérose en plaques, myélites par compression ou myélites aiguës dans le cas de formes fébriles à début brusque, myélites par infection ou intoxication (tuberculose, carcinose, cachexies diverses, diabète, syphilis, plomb, pellagre, béribéri).

En résumé, en présence de troubles nerveux en relation avec une anémie, le diagnostic doit

être aussi précoce que possible ; si l'examen du sang est de première importance, il ne faut pas négliger l'enquête digestive (glossite, achlorhydrie). Nous avons vu, en effet, que lorsque les troubles nerveux précèdent l'anémie, le syndrome digestif est, le plus souvent, constitué.

Traitement. — Nous croyons tout à fait inutile de nous étendre sur la thérapeutique des anémies, en particulier de l'anémie de Biermer. Rappelons que, à l'heure actuelle, les opothérapies hépatique et gastrique constituent les méthodes de choix avec le fer et l'arsenic ; Fontès et Thivolle ont obtenu, par la thérapeutique aminée, des résultats remarquables, surtout dans les cas d'anémie pernicieuse réfractaires à l'hépatothérapie. Les transfusions sanguines n'ont leur indication que dans les cas graves, où l'on n'a pas le temps d'attendre l'action de l'opothérapie.

Le syndrome neurologique ne comporte pas de traitement spécial ; c'est celui de l'anémie elle-même. Nous insistons sur le fait que le traitement doit être suffisamment précoce, intensif et prolongé.

Précoce : si la récupération est possible pratiquement à n'importe quel degré de l'anémie, il n'en va pas de même des troubles nerveux ; des lésions médullaires constituées ne sont pas susceptibles de régression. Nous avons vu des cas où le traitement entrepris au stade de myélite funiculaire empêchait une évolution fatale, mais était incapable d'atténuer la paraplégie. Nous avons vu évoluer vers la sclérose combinée un cas de syndrome des voies longues, où l'hyperpnée décelait des signes latents d'atteinte de la voie pyramidale. En revanche, dans nombre de neuro-anémies débutantes, la précocité du traitement a permis une récupération fonctionnelle totale. L'action de l'opothérapie s'avère donc d'autant plus efficace que les malades sont soignés à un stade plus précoce de leur affection.

Intensif : il faut instaurer un traitement d'attaque et le prolonger jusqu'à ce que l'image sanguine soit redevenue normale et que les troubles nerveux soient en notable régression. Nous donnons quotidiennement l'équivalent de 400 grammes de foie de veau, en poudre, en injection ou, en partie, sous forme de foie frais. Nous nous maintenons alors à une quantité équivalente à 200 grammes de foie, aussi longtemps que des symptômes généraux ou nerveux persistent de façon prolongée. Nous passons enfin à la dose d'entretien, qui est de 100 grammes de foie, ou une cuiller à soupe *d'estomon.*

A prendre nos cas dans l'ensemble, nous obtenons une récupération pratiquement totale au bout de six mois environ.

Prolongé : à vrai dire, on ne peut jamais, malgré les apparences, parler de guérison, tout au moins pour ce qui regarde les troubles nerveux en rapport avec une anémie pernicieuse. Le traitement de celle-ci est purement substitutif et non causal. Le manque de continuité du traitement ou sa cessation, alors que la guérison clinique paraît obtenue, exposent à de sérieuses rechutes ; l'on voit ainsi évoluer vers l'impotence, du fait de leur négligence ou de leur ignorance, des sujets à qui le traitement avait permis la reprise d'une activité normale. Il faut donc obtenir des malades qu'ils prennent régulièrement la dose d'entretien, en les mettant en garde contre les tristes conséquences d'un oubli ou d'une négligence. En fait, il faut ne pas les perdre de vue, le meilleur témoin de leur état étant encore un examen hématologique pratiqué une ou deux fois par an.

Résumé. — En liaison avec une anémie, et non pas exclusivement avec une anémie pernicieuse cryptogénique, s'observent des troubles nerveux plus fréquemment qu'on ne le croit habituellement. La forme classique est la myélite funiculaire ; les polynévrites sont rares ; les troubles mentaux n'ont pas de caractères spécifiques.

Au complet, on note un syndrome neuro-anémo-digestif. Les troubles digestifs sont précoces. Sans être fréquente, la précession des troubles nerveux sur les troubles sanguins doit être retenue.

Pour ce qui regarde l'anémie pernicieuse, l'existence isolée des troubles nerveux, sanguins et digestifs indique leur indépendance réciproque et leur dépendance commune vis-à-vis d'un facteur étiologiquement commun. D'après les données actuelles, il semble s'agir d'une maladie carentielle, la disparition du facteur antipernicieux, normalement présent dans le suc gastrique, ayant pour conséquence un trouble du métabolisme des lipoïdes portant à la fois ou de façon isolée sur le système nerveux, le tube digestif et le sang.

C'est dès le stade paresthésique qu'il faut songer à la possibilité d'une neuro-anémie. L'examen neurologique doit être complet et comporter une ÉPREUVE D'HYPERPNÉE ; l'enquête doit porter non seulement sur le sang, mais sur le système bucco-digestif.

Au stade cordonal postérieur, l'hyperpnée, en révélant une lésion pyramidale latente, apporte souvent des éclaircissements dans un diagnostic délicat.

Les troubles nerveux auront d'autant plus de chance de rétrocéder que le traitement sera appliqué plus précocement. Celui-ci doit être précoce, intensif et prolongé.

SUR UN CAS DE TABES HÉRÉDO-SYPHILITIQUE TRÈS ÉVOLUTIF OBSERVÉ CHEZ UNE ADULTE

PAR MM.

Jacques DECOURT et **Maurice COSTE**
Médecin des hôpitaux Ancien interne des hôpitaux de Paris.

Depuis les premières observations de Remak et de Fournier, le tabes hérédo-syphilitique est de notion classique. Il apparaît généralement dans l'enfance, beaucoup plus rarement à l'âge adulte ; et l'on peut dire, dans l'ensemble, que sa symptomatologie et son évolution sont assez dissemblables selon le moment de son apparition.

Le tabes hérédo-syphilitique apparaissant dans l'enfance offre généralement une riche symptomatologie, comportant des phénomènes douloureux, l'abolition des réflexes tendineux, le signe d'Argyll-Robertson, des troubles trophiques. Il a souvent comme première manifestation clinique une incontinence nocturne des urines, ou des troubles oculaires, en particulier l'atrophie optique. Par contre, la grande ataxie y est exceptionnelle. Les réactions humorales sont généralement positives, et, en particulier, le liquide céphalo-rachidien est presque toujours altéré. Il n'est pas rare de voir s'associer au tabes des signes de méningo-encéphalite diffuse ; et c'est souvent vers cette dernière affection qu'évolue, au début de l'âge adulte, le tabes hérédo-syphilitique de l'enfant. La notion d'hérédo-syphilis est parfois établie sur la coexistence de stigmates caractéristiques ; plus souvent elle ne peut être affirmée que par l'interrogatoire et l'examen des parents et de leurs autres enfants.

Lorsque au contraire le tabes hérédo-syphilitique apparaît (ou se révèle) à l'âge adulte, ses caractères cliniques sont un peu différents. Dans la grande majorité des cas il s'agit de tabes frustes, oligo-symptomatiques (1). Le tableau clinique se réduit le plus souvent à trois ordres de symptômes : des phénomènes douloureux, des troubles pupillaires et l'abolition des réflexes tendineux. Les réactions biologiques sont ordinairement négatives. Dans la majorité des cas le liquide céphalo-rachidien est normal. Enfin les grandes dystrophies hérédo-syphilitiques ne sont jamais observées. Des cicatrices d'ophtalmies de l'enfance, des lésions de chorio-rétinite sont les seules manifestations rencontrées. Le plus souvent l'hérédo-syphilis n'est démontrée que par les antécédents héréditaires et collatéraux.

L'opposition que nous venons d'esquisser entre le tabes hérédo-syphilitique de l'enfance et celui qui apparaît à l'âge adulte ne doit cependant pas être acceptée dans toute sa rigueur. Elle n'a que la valeur d'un schéma, répondant à la majorité des faits. Toutes les formes cliniques et évolutives du tabes peuvent se rencontrer chez l'enfant comme chez l'adulte. En particulier on peut observer, chez l'adulte, un tabes hérédo-syphilitique gravement évolutif. Le fait suivant en est un exemple. Par son caractère exceptionnel et par la longue observation que nous en avons pu faire, il nous paraît digne d'être publié.

M[lle] de K... Jeanne, âgée de vingt-six ans, consulte l'un de nous, le 27 août 1928, pour des douleurs des membres inférieurs. Ces douleurs se manifestent, par intermittences, depuis l'âge de dix-neuf ans, et ont été considérées, jusqu'à présent, comme de nature rhumatismale.

Elles ont cependant, depuis leur apparition, les caractères typiques des douleurs fulgurantes du tabes. Toutes les deux ou trois semaines elles surviennent brusquement, sans cause apparente, soit dans la journée, soit plus souvent pendant la nuit. Elles affectent ordinairement les deux membres inférieurs, parfois un seul. Ce sont des douleurs en éclair, très brèves, parcourant les membres de la racine à l'extrémité, se répétant pendant plusieurs heures, rarement plus d'une journée, empêchant tout sommeil, arrachant parfois des cris à la malade. Elles se terminent brusquement comme elles sont venues. Dans l'intervalle des crises, aucune manifestation douloureuse ne persiste.

Depuis un an, des douleurs analogues sont apparues dans les membres supérieurs, tantôt à droite, tantôt à gauche, survenant par crises irrégulières, et indépendamment de celles des membres inférieurs.

En dehors de ces troubles sensitifs subjectifs, la malade n'accuse aucun autre trouble. Elle signale seulement un amaigrissement progressif. L'interrogatoire révèle d'autre part des troubles sphinctériens discrets : la malade n'urine jamais dans la journée, n'en éprouvant pas le besoin. Par contre, il lui arrive assez souvent, depuis quelques mois, de se relever deux ou trois fois la nuit pour uriner. Cependant les mictions se font bien, sans efforts ; il n'y a pas d'incontinence.

L'*examen clinique* révèle des signes objectifs évidents de tabes. Tous les réflexes tendineux des membres inférieurs sont abolis. Aux membres

(1) Cf. la thèse de l'un de nous, MAURICE COSTE, Contribution à l'étude du tabes hérédo-syphilitique apparaissant à l'âge adulte (Thèse de Paris, 1935. Jouve édit.).

supérieurs les réflexes sont conservés du côté droit. A gauche, le stylo-radial, le radio-pronateur et le cubito-pronateur ne peuvent être mis en évidence ; le tricipital est conservé, la recherche du réflexe médio-pubien ne provoque pas de réponse des adducteurs, la réponse abdominale est faible. Les réflexes cutanés abdominaux sont conservés ; les cutanés plantaires sont indifférents.

Les pupilles sont en mydriase. La droite, qui est plus large que la gauche, présente une très fable réaction à la lumière, par illumination directe ou contro-latérale, mais la contraction tient mal. A gauche, la pupille est déformée, et la réaction photo-motrice est complètement abolie. Des deux côtés, la réaction à l'accommodation-convergence est très faible.

On note en outre, du côté droit, une paralysie incomplète du moteur oculaire commun, caractérisée par un léger ptosis et un strabisme externe. Cette paralysie date de l'enfance.

Il existe des signes très discrets d'ataxie. On note un signe de Romberg ébauché. Debout, les talons joints et privée de la vue, la malade ne tombe pas, mais elle oscille et a de la peine à garder son équilibre. Un pied devant l'autre, ou debout sur une seule jambe, elle ne peut se maintenir les yeux fermés plus d'une seconde, alors qu'elle conserve mieux ces attitudes lorsque les yeux sont ouverts. On note un très léger talonnement pendant la marche rapide. Le demi-tour brusque, au commandement, provoque, de temps à autre, une légère perte d'équilibre, qui oblige la malade à se retenir au mur. L'examen au lit ne révèle pas d'ataxie dans les épreuves classiques. On note seulement, de temps à autre, lorsque les yeux sont fermés, une légère incertitude dans l'épreuve du talon au genou, surtout du côté gauche. On ne décèle aucun trouble moteur au niveau des membres inférieurs.

Il existe une hypotonie accentuée des membres inférieurs. On arrive sans peine à mettre le genou au contact de la poitrine, le talon au contact de la fesse. On peut porter les pieds en hyperextension prononcée, surtout à gauche. L'hypotonie est également appréciable aux membres supérieurs.

L'examen systématique révèle des troubles discrets de la sensibilité superficielle et profonde. La pression des muscles du mollet, de même que celle du nerf cubital, n'éveille pas de sensation douloureuse. Le sens des attitudes segmentaires est altéré au niveau des articulations métatarso-phalangiennes. Par contre, les vibrations du diapason sont correctement perçues. Il existe, au niveau de l'hémithorax gauche, dans la région mamelonnaire, une bande d'hypo-esthésie très nette au tact et à la piqûre. On trouve également une zone d'hypo-esthésie plus discrète à la partie supéro-interne de la cuisse droite, où la piqûre est souvent prise pour un simple contact. La sensibilité thermique n'est pas altérée.

On ne trouve, en dehors des troubles oculaires, aucun signe d'altération des nerfs craniens.

L'examen général ne révèle aucun stigmate qui puisse être révélateur d'une hérédo-syphilis. On note seulement la perte de presque toutes les dents de la mâchoire supérieure.

La *réaction de Wassermann* est partiellement positive dans le sang (H^3).

La *ponction lombaire* révèle un liquide céphalo-rachidien très altéré :

Cytologie : 117 lymphocytes par millimètre cube.

Réaction de Pandy : fortement positive.

Réaction de Weichbrodt : positive.

Réaction de Wassermann : fortement positive (H^0).

Réaction du benjoin colloïdal positive dans la zone syphilitique : 01222 10222 10000 0.

Antécédents. — La malade est vierge et nie toute syphilis acquise. Elle est née à terme et dit n'avoir jamais été « solide », bien qu'elle n'ait guère présenté de maladies déterminées. Elle aurait eu une rougeole à l'âge de huit mois. Elle présente un strabisme depuis son enfance : celui-ci se serait installé à l'âge de quatre ans. Une forte myopie l'oblige à porter des lunettes.

Ses règles sont apparues à l'âge de seize ans, et ont toujours été irrégulières, avec souvent des retards de deux ou trois mois.

Si les antécédents personnels de la malade sont, somme toute, peu explicites, par contre ses antécédents familiaux permettent d'affirmer que son tabes est d'origine hérédo-syphilitique.

Nous avons pu examiner *la mère*, âgée de cinquante-deux ans. Elle ne présente pas de stigmates cliniques de syphilis, mais elle est sujette à des céphalées et la réaction de Wassermann est fortement positive dans son sang. Un an à peine avant la naissance de la malade, elle a accouché à terme d'un fœtus macéré.

Nous n'avons pu examiner le père, qui est âgé de cinquante-quatre ans et serait en bonne santé.

Enfin notre malade a un frère puîné, âgé de vingt-quatre ans, qui a depuis l'âge de dix-sept ans une otite chronique de nature indéterminée. Il reçoit actuellement un traitement spécifique pour une kératite, considérée par M. Poulard comme de nature hérédo-syphilitique ; la réaction

de Wassermann a été positive dans son sang.

L'hérédo-syphilis n'est donc pas douteuse chez notre malade.

Evolution. — La gravité de ce tabes et son caractère fortement évolutif, révélé par l'examen du liquide céphalo-rachidien, nous ont enjoints à instituer un traitement spécifique très intense. Nous avons pu suivre la malade pendant six ans,

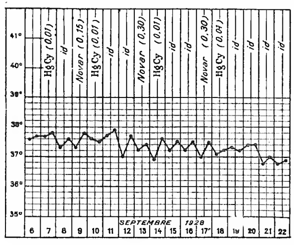


Fig. 1.

et contrôler l'évolution des signes biologiques, en pratiquant sept ponctions lombaires du 1er septembre 1928 au 17 juin 1933.

Le mauvais état général de notre malade (dont le poids n'excédait pas 36 kilogrammes) nous a engagés à prescrire un repos complet au lit pour la première série du traitement. La température ayant été prise matin et soir, nous avons pu constater que la maladie s'accompagnait d'un léger état subfébrile, qui n'est d'ailleurs pas exceptionnel au cours des tabes gravement évolutifs accompagnés d'une forte réaction méningée. Avant le traitement la température se maintenait aux environs de 37°,7, 37°,8, et elle n'est revenue à la normale qu'après deux injections de cyanure de mercure et trois injections de novarsénobenzol (fig. 1).

Nous avons en effet institué tout d'abor un traitement mixte, arsenico-mercuriel. Pour éviter une réactivation possible, la première injection de norvasénobenzol n'a été faite qu'après deux injections de cyanure.

Entre le 9 septembre et le 10 décembre 1928, la malade a reçu, en dix injections, 4gr,95 de novarsénobenzol. Elle a reçu en outre, du 7 au 23 septembre, quinze injections de 0gr,01 de cyanure de mercure, du 18 octobre au 20 novembre dix injections de Quinby, et du 22 novembre au 7 décembre dix nouvelles injections de cyanure.

Ce traitement initial a donc été très intense, surtout si l'on tient compte du faible poids de la malade (36 kilogrammes). Des examens du liquide céphalo-rachidien pratiqués le 15 octobre et le 10 décembre ont montré une régression rapide de la lymphocytose et de l'albuminose, la négativation également rapide des réactions des globulines, tandis que les réactions de Wassermann et du benjoin colloïdal demeuraient fortement positives.

Le traitement ultérieur a été conduit comme celui d'une syphilis secondaire. Après une réactivation momentanée au cours de la première série de traitement, les douleurs fulgurantes ont complètement disparu au cours de l'année 1929. La malade a repris ses occupations d'employée des Postes. Aucun incident nouveau n'est survenu. En 1934, l'examen physique révélait une symptomatologie identique à celle de 1928, sans addition d'aucun symptôme nouveau. Au contraire, les signes discrets d'ataxie notés lors de l'examen initial avaient complètement disparu. L'état général de la malade s'était considérablement amélioré. Son poids avait augmenté de 14 kilogrammes.

Nous résumons dans le tableau suivant les résultats des examens successifs du liquide céphalo-rachidien :

DATES des ponctions lombaires.	LYMPHOCYTES par mm³.	ALBUMINE p. 100.	RÉACTION de Pandy.	RÉACTION de Weichbrodt.	RÉACTION de Wassermann.	RÉACTION du benjoin colloïdal.	RÉACTION de Wassermann du sang.
1er septembre 1928	117	0,85	+++	++	H^0	12221.02221.00000.0	H^3
15 octobre 1928 ..	12,8	0,56	++	+	H^4	22221.22221.00000.0	H^6
10 décembre 1928.	2,4	0,40	—	—	H^0	22220.12210.00000.0	H^8
18 janvier 1930 ..	4,8	0,30	+	—	H^6	11200.22200.00000.0	H^5
31 janvier 1931 ..	1,6	0,35	—	—	H^8	00100.22221.00000.0	H^5
24 octobre 1931...	2	0,22	+	—	H^8	01200.01100.00000.0	H^8
17 juin 1933......	2	0,22	—	—	H^8	00100.22221.00000.0	H^8

En résumé, il s'agit d'un tabes grave, caractérisé par des douleurs fulgurantes, une abolition de la plupart des réflexes tendineux, une inégalité pupillaire avec abolition de la réaction photomotrice, une paralysie du moteur oculaire commun, des troubles sphinctériens et des signes discrets d'ataxie.

Le diagnostic de l'affection a été porté à l'âge de vingt-six ans ; mais ses premières manifestations cliniques caractéristiques (douleurs fulgurantes) étaient apparues à l'âge de dix-neuf ans.

La malade, qui est vierge, nie toute syphilis acquise. Par contre, l'étiologie hérédo-syphilitique est amplement démontrée par l'existence d'une syphilis chez la mère et d'accidents hérédo-syphilitiques chez le frère. Il est à noter d'ailleurs que le strabisme de la malade, remarqué dès l'âge de quatre ans, traduisit de façon très précoce l'atteinte du système nerveux.

Le caractère très évolutif du tabes est affirmé par l'état subfébrile et par la grande intensité des réactions biologiques. Une lymphocytose aussi élevée (117 éléments par millimètre cube) et une réaction colloïdale aussi intense sont assez peu communes au cours des tabes les plus évolutifs de la syphilis acquise. Elles indiquent une malignité vraiment très exceptionnelle dans le tabes hérédo-syphilitique de l'âge adulte.

Cette malignité s'avère encore par la lenteur avec laquelle a pu être obtenue la négativation des réactions méningées, malgré l'intensité du traitement initial et la régularité du traitement ultérieur, poursuivi pendant cinq années. Avec une thérapeutique semblable nous avons coutume de voir le liquide céphalo-rachidien redevenir beaucoup plus vite normal au cours du tabes commun de la syphilis acquise.

Notons en passant l'intérêt qui s'attache, dans le contrôle humoral de la syphilis nerveuse, aux examens complets du liquide céphalo-rachidien, et particulièrement à la réaction du benjoin colloïdal. Nos examens montrent, en effet, qu'une précipitation légère persistait dans la zone syphilitique de cette réaction deux ans après la négativation de la réaction de Wassermann et la régression de la lymphocytose et de l'hyperalbuminose. A ne considérer que ces derniers éléments, on risque d'interrompre ou d'atténuer trop tôt le traitement antisyphilitique.

Notons aussi l'arrêt de la maladie, sous l'influence du traitement. Cette notion est classique ; mais différents auteurs la considèrent encore comme incertaine. Nous pouvons dire que personnellement nous ne l'avons jamais vue en défaut chez les malades soumis à un traitement correct.

Mais ce n'est pas le lieu d'insister sur ces considérations touchant à la thérapeutique générale du tabes. Nous avons rapporté cette observation pour montrer que, contrairement à la règle, le tabes hérédo-syphilitique de l'adulte peut être grave, très évolutif, et nécessiter la mise en œuvre d'un traitement très actif, tout comme s'il s'agissait d'une syphilis acquise et récente.

RÉTRACTION DE L'APONÉVROSE PALMAIRE, MALADIE DE DUPUYTREN, AVEC DISSOCIATION SYRINGOMYÉLIQUE DE LA SENSIBILITÉ

PAR

C.-I. URECHIA et L. DRAGOMIR

Parmi les théories concernant la pathogénie de la maladie de Dupuytren, figure aussi la théorie nerveuse ; les uns invoquant une lésion des nerfs périphériques, d'autres incriminant une lésion de la moelle, d'autres enfin des lésions encéphaliques. Parmi les trois cas que nous avons eus cette année dans notre clinique, deux ont présenté des symptômes médullaires, et c'est cette rare éventualité qui nous oblige d'insister :

Biéjanski (1895) trouve une petite cavité médullaire chez un malade qui avait eu la syphilis et l'atériosclérose, mais qui n'avait pas de troubles de la sensibilité. Testi (1898 et 1905), chez quatre frères atteints de cette maladie, trouve à l'autopsie de deux de ces cas, des lésions syringomyéliques. Schlesinger et Neutra, Oppenheim, rapportent des cas où la maladie de Dupuytren coïncidait avec la syringomyélie. Ferraro trouve aussi une cavité médullaire. Lebecq et de Marie, dans leurs thèses, soutiennent le même point de vue. Alajouanine, Maire et Guillaume constatent des symptômes syringomyéliques, intéressant le C_8 et D_1, ou même C_4-$_7$ D1. Ils constatent en même temps des symptômes sympathiques, ou le signe de Claude Bernard-Horner. Rouillard et Schwob trouvent dans leur cas, où l'on constatait aussi une rétraction de l'aponévrose plantaire, des troubles de la sensibilité thermique. Dejerine est le seul auteur, jusqu'à présent, qui a rencontré la maladie de Dupuyytren avec des troubles de la sensibilité superficielle sur le trajet des racines C_4-$_8$ et D_1. Roussy, Lévy et Rosenrauch rap-

portent un cas avec troubles de la sensibilité radiculaires (C_8 et D_1) au caractère syringomyélique et des troubles sympathiques. Richon, Kissel et Simonin constatent aussi des troubles au caractère syringomyélique sur le trajet des racines C_3 et D_1, de même que cyanose, hypothermie, troubles sympathiques. Sabrolini constate une cavité syringomyélique au niveau du renflement cervical de la moelle. Noica et Pârvulescu décrivent deux cas avec symptômes de radiculite (ponction positive dans le premier cas, inclusivement



Fig. 1.

Bordet-Wassermanu) et des troubles de la sensibilité superficielle ou profonde, au niveau de la C_7 et D_1, mais sans dissociation syringomyélique. En résumant ces quelques cas que nous avons pu trouver dans la littérature, nous laissons de côté les cas où l'on a constaté des lésions médullaires d'autre nature, comme traumatisme, hématomyélie, tabes, mal de Pott, arachnoïdite, artériosclérose médullaire ou même la pellagre avec des symptômes médullaires (Parhon). Nous n'insisterons pas non plus sur les cas avec un traumatisme du nerf cubital ou sur les cas où l'on a invoqué une origine cérébrale.

Giar. Joseph, cinquante-sept ans, commerçant, nulle tare nerveuse dans la famille ; fièvre typhoïde à douze ans ; infection syphilitique à vingt-quatre ans, néphrose à quarante ans ; morphinomanie à cinquante ans, toxicomanie qui détermine son internement dans notre clinique. Depuis plus de dix ans, rétraction de l'aponévrose palmaire qui a commencé avec les deux derniers doigts de la main droite ; une année plus tard la maladie de Dupuytren intéresse également les deux mains. Le creux de la main est en effet traversé par des cordes qui vont du talon de la main vers les doigts qui sont fléchis ; les trois derniers doigts sont beaucoup plus fléchis que les autres ; la peau soulevée par ces cordes tendineuses est froncée à leur surface et leur adhère en grande partie ; à la palpation on perçoit des nodules situés sur l'axe de l'annulaire et de l'auriculaire et adhérant à la peau ; les doigts présentent une flexion irréductible en grande partie des deux premières phalanges ; l'abduction des doigts est liminuée ; le malade n'accuse pas des douleurs, mais à l examen de la sensibilité on constate une anesthésie thermique, une hypo esthésie douloureuse assez prononcée avec la conservation de la sensibilité tactile. Ces troubles de la sensibilité ont une disposition radiculaire intéressant le territoire de la C_8-D_1. Le malade ne présente pas de cyphose ou de troubles trophiques ; la force segmentaire des membres supérieurs est bonne ; pas d'atrophie musculaire, pas de troubles des réflexes. En 1935, le malade, qui était devenu un cardio-rénal, succombe à la suite d'une congestion grippale. A l'examen macroscopique du cerveau, à part l'œdème dû à la maladie terminale, aucune lésion en foyer ; la moelle cervicale est aplatie et plus congestionnée, surtout au niveau du renflement cervical. A l'examen microscopique du cerveau, du bulbe, du cervelet, de la protubérance, etc., rien d'important, à part d'insignifiantes altérations d'ordre aigu en rapport avec son affection cardio-rénale et la congestion grippale terminale. Le renflement cervical de la moelle présente des lésions de syringomyélie ; la cavité épendymaire est dilatée avec un prolongement à droite ; son contour est festonné ; l'épithélium épendymaire est altéré, avec plusieurs rangées de cellules et quelquefois des nodules des cellules épendymaires situés dans le voisinage de la substance grise. Autour de l'épendyme, une gliose marquée et de nombreux vaisseaux congestionnés et plusieurs petites hémorragies péricapillaires ; dans la substance grise centrale, une dégénérescence marquée, allant jusqu'à la racine des cornes postérieures, intéressant les groupes cellulaires des cornes antérieures à part le groupe latéral où l'on constate une légère chromatolyse ; pas d'altérations dans la colonne de Clarke ; dans es cordons postérieurs, des îlots de sclérose névroglique situés dans la région moyenne des cordons de Goll et un peu à la limite entre les cordons de Goll et de Burdach.

G. Joseph, cinquante-sept ans, fermier, nulle tare nerveuse dans la famille ; céphalée dans l'enfance due probablement à des végétations adénoïdes. Fièvre typhoïde et pneumonie à dix-huit ans ; à vingt-sept ans, paralysie faciale après un refroidissement dont il a guéri à peu près complètement. Marié, avec neuf enfants, sa femme a eu quatre avortements, dans les troisième et quatrième mois. Nie les maladies vénériennes, n'est pas alcoolique. Le Bordet-Wassermann du sang est négatif.

Sa maladie date approximativement depuis cinq ans ; il a fait en effet progressivement une rétraction de l'aponévrose palmaire, qui a débuté à la main droite ; le premier doigt intéressé a été l'annulaire, qui s'est fléchi

dans l'espace de quelques jours. Après une année, la flexion intéresse les troisième et cinquième doigts. Il n'a eu aucune douleur, à part de légères crampes quand il travaille beaucoup et fait des efforts avec les mains. En 1934, les mêmes symptômes apparaissent dans les deux derniers doigts de la main gauche. Comme ces déformations l'empêchent de travailler et l'inquiètent en même temps, le malade se décide d'entrer dans notre clinique. Asymétrie faciale due à une vieille paralysie du nerf facial droit. Cyphose dorsale prononcée qui date de son enfance, mais qu'il ne peut exactement préciser ; varices des membres inférieurs. Légère aortite ; tension 16-10, pouls 72. Emphysème pulmonaire ; l'appétit conservé. Rien d'anormal du côté des pupilles et des globes oculaires ; rien d'anormal à l'examen ophtalmoscopique. Pas de troubles des réflexes tendineux ou cutanés. Les deux mains présentent l'aspect classique de la maladie de Dupuytren (rétraction de l'aponévrose palmaire) intéressant surtout les trois derniers doigts ; à cause de cette maladie, il est empêché d'exécuter son travail. La force des membres supérieurs est conservée ; force dynamométrique 75 et 60, quoique peut-être un peu diminuée pour un homme qui fait des travaux manuels ; il n'accuse aucune douleur ou paresthésie. A l'examen objectif de la sensibilité, on constate des troubles à caractère syringomyélique disposés sur le trajet de la huitième racine cervicale et les premières et deuxièmes dorsales. L'urine ne contient ni albumine, ni sucre. Le Bordet-Wassermann du sang et du liquide est négatif. Dans la ponction lombaire la réaction de Pandy, la lymphocytose, la réaction colloïdale sont négatives. Le calcium sanguin 10,8 ; le phosphore 2,8 (diminué). Le réflexe pilomoteur des membre supérieurs est impossible à produire ; aux membres inférieurs il est diminué. La pression artérielle au Pachon est de 17 et l'amplitude des oscillations de 5. Après une immersion de cette extrémité supérieure dans de l'eau froide, la tension est restée la même, mais l'amplitude a descendu à 3. Après un bain chaud la tension artérielle a monté à 18 et l'amplitude à 8. A l'examen radiographique de la colonne vertébrale, le professeur D. Negru nous a donné le bulletin suivant : le corps de la onzième dorsale est tassé et amoindri surtout dans sa partie antérieure, où il présente en même temps des proéminences ; les mêmes aspects s'observent aussi au niveau des vertèbres D_{10} D_9 et D_8 L'aspect radiologique plaide pour une spondylite déformante.

Nous avons donc rapporté deux cas : un premier cas avec des troubles de la sensibilité au caractère syringomyélique et à distribution radiculaire sur le trajet de la C_8 et D_1, et où nous avons trouvé à l'autopsie des lésions syringomyéliques de la moelle cervicale ; et un deuxième cas chez un malade avec cyphose cervico-dorsale, troubles de la sensibilité identiques à ceux du premier cas et de plus des troubles sympathiques. Dans ce dernier cas nous avons dosé aussi le calcium sanguin, qui a été trouvé diminué par Leriche et Jung, fait qui les fait supposer une déficience parathyroïdienne, surtout que l'opothérapie leur a donné des améliorations. Dans notre cas le calcium sanguin (méthode Cramer-Tysdall) n'était pas diminué, approchant même la limite supérieure (10,8). Mais le phosphore en échange était diminué (2,8). Il serait utile, bien entendu, de faire des dosages sur un grand nombre de cas pour se faire une idée précise à ce point de vue et en tenant compte aussi du terrain ou des coïncidences.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Deux cas d'appendicite vus au huitième jour avec gros plastron. Sérum anticolibacillaire de Vincent. Opérations faciles treize et vingt jours après.

Si le dogme de l'opération d'urgence dans l'appendicite après les quarante-huit premières heures semble avoir vécu, il n'en est pas de même de la décision à prendre en cas d'appendicite vue tardivement avec plastron.

Certains opèrent coûte que coûte et déclarent que toute appendicite diagnostiquée doit être opérée d'urgence ; beaucoup cependant préfèrent, lorsqu'une surveillance constante peut être installée, attendre que tout soit rentré dans l'ordre, quitte à intervenir d'urgence à la moindre alerte.

Chacun sait le long délai nécessaire pour que se résorbe complètement un vrai plastron, et bien des opérateurs se sont repentis d'avoir manqué de la patience nécessaire en cette occurrence.

La disparition totale de gros plastron appendiculaire, en treize et vingt jours, disparition non seulement clinique mais encore opératoire, est donc un phénomène particulièrement rare et heureux.

BARBET (*Bulletin de la Société des chirurgiens de Paris* 1935, n° 5, séance du 1er mars 1935 p. 127) rapporte ces deux cas et attribue la rapidité de la résorption à l'emploi du sérum anticolibacillaire de Vincent. Il fait remarquer son manque de confiance habituel dans la sérothérapie, quelle qu'elle soit. Ce n'est que poussé par son entourage qu'il a consenti à faire un essai dans ces deux cas, essai qui a dépassé toutes ses espérances.

Il conseille donc fortement l'essai du sérum de Vincent dans toutes les appendicites vues à la phase de péritonite plastique, de plus en plus rares, espère-t-il, au fur et à mesure de l'éducation du public.

ET. BERNARD.

Le traitement de l'asystolie basedowienne par l'association sucre-insuline.

Chez une basedowienne en état d'insuffisance cardiaque après échec de la digitale, J. URBAIN MONNIER (*Gazette médicale de Nantes*, mars 1935) a utilisé avec succès l'association sucre-insuline : 5 unités d'insuline matin et soir avec 250 centimètres cubes de sérum glucosé isotonique en injection sous-cutanée. Grâce à cette thérapeutique, associée d'ailleurs à la médication iodée, les troubles du rythme s'effacèrent rapidement, et la diurèse se rétablit

S. VIALARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

TECHNIQUE ET INTERPRÉTATION DES RÉACTIONS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA GROSSESSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE (1)

PAR

G. SERDARIS

Le diagnostic *précoce* de la grossesse *normale*, fait au laboratoire, le diagnostic différentiel entre celle-ci, l'extra-utérine d'une part, la môle hydatiforme et sa conséquence, heureusement rare, le chorioépithéliome de l'autre, ont, pendant ces quelques dernières années, préoccupé les auteurs du monde entier. Une autre question, celle de la prédiction du sexe de l'enfant *in utero*, est aussi d'actualité, mais, malheureusement, les conclusions auxquelles on a abouti ne sont guère encourageantes.

Le premier travail purement biologique est celui d'Abderhalden (1914) basé sur l'existence dans l'organisme maternel de propriétés fermentatives vis-à-vis de l'antigène placentaire ; il n'a plus à l'heure actuelle qu'un intérêt purement historique et doctrinal.

En réalité, jusqu'en 1926, seuls les signes cliniques de *probabilité* permettaient, jusqu'à quatre mois, le diagnostic d'une gestation. A cette époque Zondek, Smith (1926) et Aschheim (1927) découvrirent et décrivirent les rapports existants entre l'hypophyse et les glandes génitales (gonades) : maturation de ces dernières par action des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. Cette même année (1927) Lœwe découvre chez la femme normale l'élimination urinaire de l'hormone œstrogène, connue généralement en France sous le nom de *folliculine*.

Aschheim et Zondek — également en 1927 — découvrent l'élimination dans les urines *des femmes enceintes*, de l'hormone ganadotrope de type hypophysaire, et l'augmentation considérable de l'excrétion folliculinaire.

Ce sont leurs expériences fondamentales, qui donnèrent le signal de départ aux recherches hormonales dans le domaine du diagnostic précoce de la gestation.

(1) Ce travail a été rédigé sous le bienveillant patronage et le contrôle de M. le professeur H. Simonnet, à qui nous nous permettons d'en adresser nos vifs remerciements.

LA GROSSESSE NORMALE

Les réactions biologiques inventées sont basées sur deux principes fondamentaux :

a. L'augmentation considérable de la folliculine dans les urines de la femme enceinte ;

b. La présence dans l'urine d'hormones gonadotropes de type hypophysaire en quantité également très élevée.

La folliculine, substance thermostabile, existe constamment et jusqu'à la ménopause dans les urines de toute femme normalement réglée; son taux d'élimination varie seulement au cours du cycle menstruel: en moyenne, une femme normalement réglée élimine dans ses urines au cours d'un cycle complet, d'après Franck, Goldberger et Sliepman, environ 1 200 à 1 500 unités-souris ou unités internationales. Au cours de la grossesse, ce taux augmente considérablement, jusqu'à atteindre 4 000 à 5 000 unités-souris ou plus *par litre* d'urine ; son origine est — pendant la grossesse — en grande partie placentaire. Il est évident que certains auteurs ont voulu se servir de cette augmentation de la folliculine pour établir un test biologique de la gestation. Les procédés proposés et pouvant être utilisés seront mentionnés plus loin ; malheureusement, une critique facile peut leur être adressée : l'augmentation de l'hormone œstrogène ne survient que tardivement (au cours du deuxième mois de la grossesse) ; il ne peut par conséquent être question d'un diagnostic vraiment *précoce* et sûr.

Le dosage de la folliculine est pratiquement effectué par injection sous-cutanée à des femelles de rats castrés, d'une solution huileuse active, obtenue par hydrolyse acide de l'urine, avec reprise du principe actif par l'éther. Le pouvoir œstrogène de la solution est évalué d'après des frottis vaginaux quotidiens, faits selon la technique indiquée par Stockard et Papanikolaou en 1917 chez le cobaye, et appliquée chez le rat en 1923 par Allen et Doisy. Il y a également quelques essais de dosages colorimétriques quantitatifs et qualitatifs, qui ne sont pas encore au point; nous y reviendrons tout à l'heure.

L'hormone gonadotrope hypophysaire existe, elle aussi, à l'état normal dans les urines en très faible quantité, elle provient du lobe antérieur de l'hypophyse et agit — à partir de la puberté et jusqu'à la ménopause — sur les glandes génitales des deux sexes.

Elle est sans action sur les sujets castrés. Chez l'animal impubère femelle, l'injection d'un extrait antéhypophysaire donne lieu à des phénomènes bien caractéristiques dans l'ovaire :

1° La maturation folliculaire : réaction I ;

2° La formation de points hémorragiques : réaction II ;

3° La lutéinisation : réaction III.

Les avis sont partagés sur l'unicité ou la pluralité des hormones gonadotropes hypophysaires. Zondek (1931) écrit qu'il y en a deux :

Le Prolan A : facteur de maturation folliculaire ;

Le Prolan B : facteur de lutéinisation.

Aschheim n'en admet qu'une seule. Brindeau et Hinglais pensent qu'il y en a trois.

Au cours de la gestation la — ou les — hormones de type hypophysaire se trouvent dans les urines en quantité abondante et très précocement : deux ou trois semaines après la fécondation, peut-être même avant. Elles sont d'origine placentaire. C'est sur la recherche de ces hormones que sont basés presque tous les « diagnostics biologiques » de la grossesse : si l'urine de la femme, injectée à des animaux impubères, donne les réactions I, II et III ci-dessus, c'est qu'elle contient des hormones gonadotropes en quantité importante, la femme est donc — sauf de rarissimes exceptions — enceinte. Cette hormone est thermolabile.

En dehors de ces deux principes, — augmentation du taux d'élimination de la folliculine et des hormones gonadotropes dans les urines de femme enceinte, — d'autres ont été proposés, d'une importance moindre et d'une application restreinte, à cause, justement, du pourcentage peu élevé de leurs résultats corrects ; ce sont des réactions biochimiques et physiques non hormonales. Nous les décrirons en premier, brièvement, et nous nous étendrons ensuite plus longuement sur les réactions essentiellement *hormonales*.

Réactions bio-chimiques et physiques non hormonales.

1° **Troubles de la régulation glycémique.** — Chez les femmes enceintes, les glycosuries alimentaire et adrénalinique, le diabète phlorizique, sont provoqués beaucoup plus aisément que chez la femme non gravide.

2° **Augmentation des lipides et lipoïdes du sang.** — Au cours de la gestation il y a une *hyperlipémie* et une *hyperlipoïdémie* (Bar et Daunay, Écalle).

En outre, le pouvoir activant du sérum, dans l'hémolyse par le venin de cobra, est augmenté. Il est dû à la *lécithine* qui, sous l'influence du venin, donne la *lyscecithine* ou *désoléolécithine, fortement hémolytique*. Malheureusement cette réaction est tardive et non spécifique.

3° **Présence d'arginase dans le sang.** — D'après Wehefritz et Gierhake, on trouve dans le sang de la femme enceinte de l'arginine et de l'arginase : on pourrait baser le diagnostic de la grossesse sur cette recherche.

4° **Présence d'histidine dans les urines.** — A. Kapeler-Adler indique une réaction chimique pour le dosage colorimétrique de l'*histidine* obtenue par concentration, après élimination préalable des phosphates. La réaction repose sur le principe que l'histidine chauffée, avec une solution d'acide bromique et un mélange d'NH^3 et de carbonate d'ammoniaque, donne une coloration bleu violet foncée. La sensibilité de la réaction serait très forte : 1/50 000. Elle est spécifique de la grossesse, puisque chez la femme non gravide l'histidine n'existe pas. Par contre, l'auteur l'a trouvée parfois chez l'homme.

Chez la femme enceinte il y a 6 à 74 milligrammes, mais ce taux peut atteindre 800 milligrammes par 100 centimètres cubes d'urine. L'excrétion commencerait vers la sixième semaine de la gestation.

Cette réaction a été contrôlée par d'autres auteurs : Adlers, qui a étudié plus de 500 cas, a trouvé des réponses exactes dans 99,1 p. 100 des femmes sûrement enceintes. Il l'a même vue positive trois à neuf jours après la date des règles manquantes. Elle devient négative dix jours après l'accouchement. Dans les grossesses ectopiques, elle donne 60 p. 100 de réponses négatives, et dans les urines de femmes normales 3 à 4 p. 100 d'affirmatives. En revanche, d'autres auteurs, notamment Ohlig Macher, concluent qu'elle n'est ni nette ni spécifique.

Nous pouvons donc déduire que la recherche de l'histidine n'a pas de valeur diagnostique absolue pour la grossesse.

5° **Augmentation de la cholestérinémie chez le cobaye, après injection sous-cutanée d'urine de femme enceinte.** — Si, après un dosage préalable de la cholestérinémie, on injecte à des cobayes — mâles ou femelles, jeunes ou vieux — 10 centimètres cubes d'une urine de femme enceinte préalablement agitée avec 25 centimètres cubes d'éther sulfurique (pour diminuer sa toxicité), on voit au bout de vingt-quatre heures que le cholestérol sanguin de l'animal a augmenté de 25 p. 100 et plus (Masciottra et Martinez de Hoz) (31).

6° Manoiloff a proposé une réaction colorée, due à un enzyme spécifique du sérum de la grossesse, qui décompose le **bleu de Nil** :

A V à VIII gouttes de sérum on ajoute 1 centimètre cube d'une solution de théobromine à

2 p. 100 et, après agitation, $0^{cc},5$ d'une solution d'acide acéthylbarbiturique à 1 p. 100. Agiter de nouveau et ajouter I goutte d'une solution de chlorhydrate de bleu de Nil à 0,2 p. 100. S'il s'agit de femme non gravide, la teinte obtenue au bout de quelques minutes ou quelques heures est bleu violet. Si par contre il y a grossesse, on obtient une coloration jaune verdâtre. D'après le promoteur de la méthode, il y aurait 92 à 95 p. 100 de réponses confirmées par la clinique. Mais d'autres auteurs, ayant repris la question, concluent que la réaction n'a aucune valeur pour le diagnostic précoce de la grossesse.

7° **Variations des propriétés physiques du sang.** — De nombreuses épreuves : mesures de la tension superficielle du sang, de la vitesse de sa sédimentation, etc., ont été décrites. Leurs résultats ne sont pas nets du tout.

La revue rapide de ces quelques réactions biochimiques et physiques des humeurs de la femme enceinte nous montre que, malgré leur valeur scientifique et doctrinale indéniable, elles ne peuvent entrer dans la pratique courante à cause de leur incertitude et leur délicatesse d'exécution.

Réactions hormonales.

La plupart d'entre elles sont dues aux effets biologiques de l'hormone œstrogène (folliculine) et des hormones gonadotropes. Mais quelques auteurs ont découvert que d'autres hormones, en dehors des deux précédentes, étaient éliminées par les urines des femmes enceintes, et qu'on pouvait s'en servir pour établir le diagnostic de la grossesse.

Il y a, en plus, des réactions cutanées et conjonctivales que des auteurs ont constatées, mais sans pouvoir les interpréter. Nous les grouperons, en même temps que les réactions hormonales non dues à la folliculine et aux hormones gonadotropes, dans un premier paragraphe, et parlerons ensuite des réactions principales : œstrogènes et de type hypophysaire.

A. **Réactions hormonales non dues à la folliculine et l'hormone gonadotrope.** — 1° **Réaction d'expansion des mélanocytes des écailles de cyprin.** — D'après Binet, Verne et Mlle Luxembourg, les écailles de cyprin (*Carasius vulgaris*) détachées sont préalablement exposées au soleil, afin que leurs mélanocytes se rétractent ; après quoi elles sont placées dans un verre de montre et examinées au microscope ; si on y ajoute un extrait acétonique d'urine de femme enceinte, les mélanocytes des écailles se dilatent en deux à trois minutes. Si cette expansion n'a lieu qu'au bout de quinze minutes, on peut conclure que la femme n'est pas enceinte.

Cette réaction semble être due aux hormones mélanophoriques contenues dans les urines des femmes enceintes.

2° **Action de l'urine de femme enceinte sur les mélanophores de la grenouille.** — Konsuloff, qui propose cette réaction, met en évidence l'hormone mélanophorique en injectant de l'urine de femme enceinte dans le sac lymphatique de la grenouille *Rana esculenta*, hypophysectomisée depuis quinze jours :

$2^{cc},5$ d'urine de femme gravide lui sont injectés, tandis que la même quantité d'urine provenant d'une femme sûrement non enceinte est injectée à un témoin. La teinte de ce dernier ne se modifie guère, tandis que celle du premier devient au bout d'une demi-heure à trois quarts d'heure très foncée (couleur chocolat), maximum une heure à une heure et demie après l'injection. La réaction commence par le dos, est extrêmement nette sur le ventre et s'arrête à la partie supérieure des membres postérieurs où elle est nettement délimitée par une ligne foncée.

Si la grossesse est récente, il faut réinjecter un demi-centimètre cube d'urine, une demi-heure après la première injection, pour avoir une pigmentation très prononcée.

D'après Cuboni, la réaction positive peut être assez précoce : un mois après les dernières règles. Elle est positive dans les extra-utérines et disparaît après l'accouchement. Dans les cancers génitaux, l'auteur l'a vue négative.

A côté de cette hormone mélanophorique, Cuboni a rencontré une autre *dilatatrice de la pupille de la grenouille*. Pour la mettre en évidence, il se sert d'animaux non hypophysectomisés.

Les animaux — hypophysectomisés ou non — peuvent servir à plusieurs examens : il suffit de laisser un intervalle de deux jours entre chaque réaction.

La réaction des mélanophores, simple en principe, présente néanmoins le désavantage de nécessiter des animaux préalablement hypophysectomisés. C'est là une difficulté technique. En plus, malheureusement, elle ne se manifeste pas précocement.

3° **Test de Bercovitch.** — Si on injecte dans le cul-de-sac conjonctival d'une femme enceinte I goutte d'une solution à 10 p. 100 de citrate de soude, plus V à VI gouttes de son propre sang, on voit sa pupille réagir (se contracter) au bout de deux minutes. La réaction dure cinq minutes. On la

met facilement en évidence en se servant d'un seul œil et en comparant avec l'autre, qui sert de témoin. Les femmes non gravides et les hommes ne réagissent pas. La réaction disparaîtrait, d'après Bercovitch, aussitôt après l'accouchement; 0,2 p. 100 de phénol dans du sérum physiologique déposé dans le cul-de-sac conjonctival suffit pour l'abolir. La folliculine cristallisée ne donne, également, aucun résultat.

King a bien étudié ce test. Il conclut que, malgré sa simplicité apparente, il est d'interprétation difficile, car la lecture est malaisée et il y a un facteur personnel qui intervient. Il a trouvé dans 70 p. 100 des cas des réponses exactes, mais a remarqué qu'elles n'étaient pas toujours identiques chez la même femme ; pour lui, le test de Bercovitch ne disparaîtrait pas toujours après l'accouchement. En plus, ayant examiné 108 femmes non gravides, il a obtenu 4 réactions fausses et 11 douteuses. On ne peut, par conséquent, se servir du test de Bercovitch dans la pratique courante, car ses réponses ne sont ni constantes, ni certaines. D'ailleurs le pourcentage des réponses positives : 70 p. 100, est totalement insuffisant.

4° Intradermo-réaction de Dowell. — Cet auteur propose une intradermo-réaction faite à la face antéro-externe du bras de la femme elle-même avec une petite quantité de son urine. Si à l'endroit de l'injection il n'y a aucune réaction érythémateuse, on peut conclure que la femme est enceinte. Si par contre il y a un placard rouge, elle ne l'est pas.

Après avoir fait une revue rapide des réactions hormonales, non folliculinaires ou gonadotropiques, proposées, nous pouvons conclure qu'aucune d'elles ne paraît satisfaisante à tous les points de vue. Nous ne les considérons, donc, que comme des adjuvants.

B. **Réactions dues à la folliculine.** — Plusieurs réactions visant le diagnostic précoce de la grossesse par l'intermédiaire de la folliculine essayent de mettre en évidence son augmentation dans les urines au cours de la grossesse. La principale propriété de la folliculine est son action favorisante sur la prolifération cellulaire en général (Moricard) que l'on peut le plus facilement mettre en évidence au niveau des voies génitales féminines internes et externes (trompe, utérus, vagin, vulve).

L'action proliférative ne s'adresse pas seulement au royaume animal ; les plantes, elles aussi, sont favorablement influencées dans leur croissance par l'adjonction de folliculine ; cette hormone a d'ailleurs été retrouvée par Butenandt en 1930 dans les noix de palme.

Les *dosages chimiques* de l'hormone ont été évidemment envisagés, malheureusement ils se heurtent à de grosses difficultés techniques. Nous ne ferons, donc, que signaler le procédé *colorimétrique* qui semble être le plus au point, et parlerons ensuite des réactions biologiques.

1° Réaction colorée de Kober, modifiée par Cohen et Marrian. — Kober, en 1931, indiqua le *principe de la réaction* : l'hormone œstrogène (œstrine), chauffée avec de l'acide sulfurique, donne une coloration orangée ayant une fluorescence verte. Les stérols et les acides biliaires donnent la même réaction, mais, tandis que ces derniers perdent leur couleur après dilution, l'œstrine la garde. La couleur devient seulement rouge pâle après dilution, mais elle reste toujours fluorescente ; cette propriété est spécifique de l'œstrine. Kober a montré que si on ajoute du phénol à la solution, la fluorescence disparaît, mais la coloration rouge s'intensifie. L'intensité de celle-ci dépend directement de la quantité d'œstrine contenue dans le liquide. Cohen et Marrian ont modifié la technique initiale de Kober, et ont rendu la réaction quantitative, par l'utilisation d'une gamme colorimétrique.

Malheureusement cette méthode colorimétrique de dosage de la folliculine est difficilement applicable dans les laboratoires non spécialisés, justement à cause de sa complexité.

2° Réaction colorée qualitative de Cuboni. — Elle repose sur le même principe que la précédente. A 5 centimètres cubes d'urine ajouter 1 centimètre cube de HCl, laisser dans un bain-marie bouillant pendant dix minutes, épuiser par 6 centimètres cubes de benzine. Agiter, éliminer l'urine ; 3 centimètres cubes de cet extrait benzénique sont desséchés à une température inférieure à 80°, traités avec 0^{cc},80 d'acide sulfurique concentré et chauffés pendant quelques minutes au bain-marie à 70 ou 80°. On obtient ainsi une coloration brune ou rouge-malaga *sans* flurorescence verte, si l'urine provient d'une femme non gravide ; par contre, verte ou rouge, *avec* fluorescence verte, s'il s'agit de grossesse ; cette teinte ne persiste que pendant trente minutes.

3° Action de la folliculine sur l'ovipositor de « Acherlognathus intermedium ». — En 1932 Fleishman et Kann ont montré que chez ce poisson femelle, l'ovipositor s'allongeait manifestement, pendant la période de la ponte, après ingestion de substances œstrogènes. De nombreux auteurs ont repris ces expériences avec de l'urine de femme enceinte, mais les résultats obtenus sont discordants. Kaufer, Bauer et Klawans qui,

eux aussi, ont étudié la question, estiment pour ces raisons que les poissons, avant de servir comme matériel réactif pour le diagnostic de la grossesse, doivent être « standardisés » à l'époque de la ponte, avec de l'urine de femme sûrement enceinte (10 centimètres cubes d'urine dans 1 litre d'eau du bocal où vit le poisson).

Seuls doivent être retenus les poissons qui donnent une réponse positive : leur ovipositor, normalement long de 2 millimètres, doit, au bout de vingt-quatre heures, atteindre 15 à 20 millimètres. La technique de la réaction proprement dite est la suivante :

Dans l'eau du poisson « standardisé » et laissé au repos pendant vingt jours, on met 4 centimètres cubes d'urine de femme supposée enceinte et on observe : au bout de vingt-quatre heures il est possible que la réaction soit déjà positive; sinon, on attend jusqu'à la soixante-douzième heure. D'habitude (80 p. 100 des cas) la réaction positive se manifeste au bout de vingt-quatre heures. On peut se servir du même poisson plusieurs fois de suite, à condition de laisser deux à trois semaines entre chaque épreuve.

D'après Kaufer, Bauer et Klawans, dans 87 p. 100 des cas examinés, la réaction était d'accord avec celle de Firedman, mais dans les grossesses récentes il y avait des réponses fausses.

Cette réaction est certainement due à la folliculine, puisque même des urines bouillies la donnent. La folliculine cristallisée ne la donne pas. Elle semble, aux auteurs qui l'ont préconisée, être rapide et économique, mais certains l'ont vue positive, même avec de l'urine de femmes sûrement non gravides.

Elle ne paraît pas pouvoir servir au diagnostic précoce de la grossesse, puisque le taux de la folliculine met un certain temps pour augmenter (un à deux mois) et puisque ses réponses peuvent être fausses. Elle est néanmoins intéressante au point de vue biologique.

4° **Action de la folliculine sur le vagin du jeune rat femelle.** — Le vagin des rats jeunes est toujours fermé. Quand l'animal arrive au stade de la puberté, sa folliculine agit sur le vagin qui se forme. Le frottis montre en même temps des signes d'œstrus (cellules kératinisées).

G. Lombart-Kelly a eu l'idée d'injecter dans le péritoine de rats femelles impubères de l'urine de femme enceinte, et a constaté que leur vagin se formait. Il préconise cette réaction dans le diagnostic de la grossesse et s'en déclare très satisfait, parce qu'elle est simple et rapide et peut être constatée à l'œil nu.

Il prend des rats de trente jours, pesant 25 grammes environ, et leur injecte dans le péritoine, pendant trois jours consécutifs, 5 centimètres cubes d'urine de femme enceinte. Soixante-douze à quatre-vingt-quatre heures après la première injection, il constate l'ouverture du vagin. Des rats de même âge et poids, injectés avec de l'urine de femme non gravide, conservent leur vagin fermé.

En réalité, cette réaction peut être aussi bien due à la folliculine qu'aux hormones gonadotropes.

C. **Réactions dues aux hormones gonadotropes.** — Ces hormones (d'origiue placentaire pendant la gestation) ne traversent pas cet organe et ne se retrouvent dans le sang fœtal que s'il a des lésions graves (albuminurie par exemple).

Fozza a montré, par des implantations de tissus placentaires au cours des différentes phases de la grossesse, que la plus grande quantité d'hormone se trouve dans le placenta, pendant la première moitié. L'hypophyse, au cours de la grossesse, ne contient pas d'hormone gonadotrope du lobe antérieur.

Pour les mettre en évidence, on se sert d'animaux impubères mâles ou femelles, chez qui, par injection d'urine, on provoque une puberté précoce (folliculisation et lutéinisation des ovaires avec réaction des voies génitales : développements des testicules et des vésicules séminales).

De nombreuses réactions ont, bien entendu, été indiquées, à la suite des travaux d'Aschheim et Zondek. Leur application pratique n'est pas très facile. Nous ne ferons que citer rapidement les plus importantes ou les plus intéressantes au point de vue biologique, pour nous étendre ensuite sur celles dont l'usage est journalier, et sur lesquelles repose *pratiquement* le diaguostic biologique de la grossesse.

En principe, toute réaction biologique, pour pouvoir être utilisée sans risques d'erreurs grossières, doit avoir les qualités suivantes :

1. Être précoce ;
2. Aucune autre cause, en dehors de la grossesse, ne doit pouvoir modifier l'hormone en question ;
3. L'hormone doit pouvoir être facilement décelable au laboratoire ;
4. L'intensité de la réaction doit être telle, qu'elle ne puisse pas être confondue avec un état autre que la grossesse.

I. **Réactions non courantes.** — 1° ACTION STIMULANTE DE L'HORMONE ANTÉ-HYPOPHYSAIRE SUR LES KYSTES D'« EUGLENA GRACILIS ». — Popoff et Dimitrova ont fait la constatation que les extraits anté-hypophysaires et les urines de fem-

mes enceintes provoquaient une stimulation des kystes de ce protozoaire. Ils ont appliqué la réaction au diagnostic de la grossesse, et estiment que la sensibilité est très grande, la lecture aisée et très rapide : on a une réponse au bout de vingt-quatre heures.

Malheureusement, des difficultés techniques et la grande habitude de lecture nécessaire ne permettent pas à cette méthode d'entrer dans la pratique courante.

Ces mêmes auteurs ont vu que la fermentation obtenue par la levure est accélérée en présence d'urine de femme enceinte. Mais ils préfèrent utiliser cette réaction en même temps que l'autre, et non toute seule.

2° MATURATION SEXUELLE DE L'ANGUILLE, APRÈS INJECTION INTRAMUSCULAIRE D'URINE DE FEMMES ENCEINTES. — L'anguille n'arrive pas à maturité sexuelle, dans nos pays, sauf de rarissimes exceptions. Boucher et Fontaine ont injecté de l'urine de femme enceinte dans les muscles d'anguilles mâles argentées (dites : pimponeaux) et ont constaté que leurs testicules augmentaient considérablement de volume. Ils y ont même trouvé des spermatozoïdes.

Les expériences faites avec des anguilles femelles ont donné des résultats de même ordre.

Il va sans dire que la réaction n'est pas applicable en laboratoire courant.

3° MATURATION SEXUELLE PRÉCOCE DU COBAYE IMPUBÈRE PAR INJECTION INTRAVENTRICULAIRE D'URINE DE FEMME ENCEINTE. — Mequin et Andreani injectent 2 centimètres cubes d'urine dans le ventricule gauche du cobaye impubère ; le lendemain encore 3 centimètres cubes sous-cutanés. Ils sacrifient l'animal le quatrième jour et constatent que ses testicules sont très hypertrophiés et qu'ils contiennent des spermatozoïdes.

Remlinger et Bailly, qui ont refait l'expérience, n'ont rien vu de semblable.

II. **Réactions courantes.** — Tout le monde est actuellement d'accord pour reconnaître que les seules réactions utiles, pour le diagnostic biologique de la grossesse, sont celles de :

1. ASCHHEIM-ZONDEK, sur la souris femelle impubère ;
2. FRIEDMAN, sur la lapine femelle ;
3. BROUHA-HINGLAIS-SIMONNET, sur la souris mâle; et que parmi ces trois, c'est celle de Friedman qui est la meilleure. Les animaux utilisés pour ces réactions sont faciles à obtenir, leur élevage est aisé au laboratoire, et pas très coûteux, le prix de revient est donc relativement bas.

D'un autre côté, la technique est facile et les résultats assez rapidement obtenus.

La première en date est la réaction de Aschheim-Zondek (A-Z). C'est d'elle que dérivent les deux autres : nous la décrirons, néanmoins, après la réaction de Friedman, qui nous semble la meilleure à l'heure actuelle, à tous les points de vue.

RÉACTION DE FRIEDMAN

La lapine — comme la chatte d'ailleurs — n'a pas d'ovulation spontanée. Pour qu'il y ait ponte ovulaire, il faut absolument que celle-ci soit provoquée par le coït. En dehors de lui, il n'y a ni ovulation, ni formation de corps jaune, mais on peut faire « mûrir » artificiellement les ovaires par injection d'hormone antéhypophysaire, donc aussi d'urine de femme enceinte ; que l'état des ovaires ne change pas sans le rapprochement sexuel, est vrai au point de vue théorique, mais en pratique, même en l'absence de mâle, le frottement des lapines entre elles suffit pour provoquer des modifications de l'ovaire. Si on veut, donc, être sûr de la lapine adulte, il faudra *l'isoler* dans une cage pendant un mois au moins. Pour la lapine impubère, la question ne se pose pas ; il est toutefois utile et prudent, quelques jours avant la réaction, de préférence la veille, de faire une laparotomie exploratrice sous anesthésie, et de vérifier l'état des ovaires. S'ils sont petits, pâles et présentent quelques follicules rosés, non *saillants*, on se servira de l'animal ; si au contraire on tombe sur des ovaires congestionnés, avec des follicules rouges *saillants*, il faudra éliminer la lapine, car pendant les deux à trois jours qui vont s'écouler entre la laparotomie exploratrice et la vérification, ces follicules pourraient se développer, mûrir et induire ainsi en erreur. Il n'est pas possible de fixer un poids maximum au delà duquel il faudra considérer l'animal comme adulte ; cela dépend des races.

Comme dans toutes les réactions biologiques, ici aussi il est préférable de se servir de plus d'un animal, on évitera ainsi des causes d'erreurs qui dépendent uniquement de lui. Deux lapines représentent un minimum indispensable.

Technique de la réaction proprement dite. — Recueillir de préférence par *cathétérisme* (pour qu'elles soient aseptiques) des urines du matin (éviter de donner la veille de grandes quantités de boisson et des médicaments pouvant s'éliminer dans l'urine). On pourra, si la nécessité se présente, les conserver à la glacière pendant deux semaines.

Avant l'injection, les réchauffer à 37° environ, mais ne pas dépasser 45°, car l'hormone gonado-

trope est thermolabile ; les filtrer et les additionner de 1 p. 100 de glucose (pour diminuer la toxicité).

Quantité d'urine à injecter. — Elle varie considérablement avec les auteurs : certains préconisent des doses uniques et faibles, 2 à 10 centimètres cubes (Simonnet) ; d'autres vont beaucoup plus loin ; par exemple, Remlinger et Bailly injectent pendant deux jours matin et soir 7 centimètres cubes d'urine, en tout 28 centimètres cubes. McNeille et Reynolds, 7 centimètres cubes pendant deux jours. Nous pensons que la dose unique de 2 à 5 centimètres cubes est amplement suffisante, et c'est cette pratique que nous appliquons.

L'urine, malgré le sondage vésical, est parfois toxique et provoque la mort de l'animal. Pour diminuer cette toxicité, on peut épuiser par l'éther, éliminer ce dernier et injecter ensuite *dans l'une des veines marginales de l'oreille* de la lapine.

L'injection doit être faite lentement, l'animal étant immobilisé par un aide.

Examen des ovaires. — Il est fait vingt-quatre à trente-six heures après l'injection, par une nouvelle laparotomie ; il est inutile de sacrifier l'animal. Le plus souvent, si la réaction est positive, on trouve les ovaires congestionnés, présentant de nombreux points hémorragiques (P. H.) bombant à sa surface, et des cavités récemment formées par rupture de ces P. H. ; en plus, on voit de nombreux follicules rouges *saillants* ; l'aspect est très caractéristique et extrêmement facile à voir à l'œil nu.

Interprétation des résultats. — En présence d'un aspect ovarien semblable, on peut, *pratiquement*, affirmer que les urines injectées appartiennent à une femme gravide. Si par contre, depuis la laparotomie exploratrice, il n'y a pas eu de modification, on peut être certain qu'il s'agit de femme non enceinte.

Les auteurs qui ont fait de nombreuses réactions de Friedmann affirment qu'elles donnent des réponses conformes à la réalité dans 98 à 99 p. 100 des cas. Il est nécessaire de signaler ici qu'une réponse positive correspond à l'existence *in utero* de *villosités choriales vivantes*, en contact direct avec l'organisme maternel, et non pas de fœtus vivant. Nous verrons ultérieurement qu'on essaye, par des réactions *quantitatives*, de savoir s'il y a ou non mort fœtale ; ces mêmes réactions servent dans le diagnostic des gestations extra-utérines et des tumeurs d'origine fœtale (cf. *infra*), au cours desquelles la réaction de Friedman est également positive.

Deux causes d'erreur qu'il ne faut pas perdre de vue sont les suivantes :

Les insuffisances ovariennes primitives et les hypertrophies hypophysaires compensatrices après ovariectomie ; elles peuvent donner de fausses réponses positives. La réaction pourrait être faite avant les règles manquantes ; mais, en pratique, un délai de trois semaines après les règles précédentes, ou mieux, huit jours après les règles manquantes, est nécessaire. Nielsen est d'avis, ainsi que Simonnet, qu'on peut savoir s'il s'agit de grossesse avant les règles futures.

Modifications de la réaction de Friedman. — Toutes les humeurs de l'organisme peuvent servir pour la réaction. Entre autres, la *salive* a été proposée.

1° **Utilisation du sérum.** — Il va sans dire que la première humeur utilisée, après l'urine, fut le *sérum*.

Il est plus toxique que les urines et peut plus facilement provoquer la mort de l'animal. Il est préférable de prélever le sang loin des repas ; mais, en dehors de cette restriction, on peut le prendre à n'importe quelle heure du jour. Hoffmann se sert exclusivement de sérum pour ses réactions de Friedman, car il a remarqué que parfois les urines d'une femme sûrement enceinte donnaient des résultats négatifs, qu'il attribue à un blocage hormonal des reins, empêchant la traversée de l'hormone gonadotrope.

Pour diminuer la toxicité du sérum, on peut l'épuiser par l'éther. L'injection est toujours faite dans la veine marginale interne de l'oreille. La quantité injectée varie, ici encore, suivant les auteurs ; par exemple :

Simonnet injecte 2 à 5 centimètres cubes ;

Hoffmann injecte 13 centimètres cubes en deux fois avec une heure d'intervalle, etc.

Anderson dit que l'hormone gonadotrope est plus concentrée dans le sérum que dans l'urine ; il préfère, par conséquent, se servir de sérum.

La lecture est faite au bout de vingt-quatre à trente-six heures ; les résultats sont comparables à ceux obtenus avec l'urine. Il n'y a pas plus de 2 p. 100 d'erreurs.

Nous pouvons donc conclure que, si l'utilisation de sérum présente le grand avantage de pouvoir être appliquée à n'importe quel moment de la journée, elle a l'inconvénient de nécessiter une ponction veineuse, à laquelle plus d'une femme se déroberait.

2° **Lecture de la réaction de Friedman par l'observation des modifications de la pupille du lapin.** — Ce sont Dawis, Conikoff et Walker qui

proposent cette technique ; ils ont remarqué que pendant ou aussitôt après l'injection intraveineuse d'urine, la pupille de la lapine se contracte énergiquement, si la femme est enceinte. La contraction peut durer une à dix secondes, et la pupille peut avoir un diamètre d'à peine deux millimètres.

S'il y a dilatation, les auteurs considèrent la réaction comme négative. Ils ont trouvé 90,6 p. 100 de lectures exactes positives, contrôlées par laparotomie, et 81 p. 100 de négatives. Ils ne peuvent donner d'explication au phénomène.

3° **Injection intra-ovarienne de sérum ou d'urine.** — Hubscher injecte *dans* l'ovaire de la lapine $0^{cc},2$ d'urine ou de sérum, et obtient une réponse positive (P. H.) au bout de trois à dix heures.

4° **Réaction de Friedman chez la lapine adulte, non isolée.** — Navarro et de Léon prennent des lapines à n'importe quel âge, font une laparotomie exploratrice, et si les ovaires sont identiques, prélèvent l'un deux, qu'ils conservent. Ils injectent l'urine et, au bout de vingt-quatre heures, ouvrent de nouveau l'animal. Si l'ovaire qui a été laissé est deux fois plus gros que l'autre, enlevé, et contient des follicules, points hémorragiques et corps jaunes, la réaction est considérée comme positive.

En résumé, la réaction de Friedman est tout à fait remarquable, car :

1° *Le matériel animal est facile à obtenir.* En effet, il est bien plus simple de trouver des lapines, que d'avoir de nombreuses souricettes impubères, nécessaires à la réaction d'Aschheim-Zondek.

2° La laparotomie exploratrice éloigne toutes les causes d'erreur venant de l'animal. Elle permet en plus d'essayer d'utiliser des lapines plus âgées et d'éviter (en cas de travail intensif) l'isolement de l'animal pendant un mois.

3° *La technique* de la réaction est très facile.

4° *La lecture* des résultats *très rapide* (vingt-quatre à trente-six heures) et très aisée.

5° *L'animal peut ne pas être sacrifié*, et peut servir de nouveau au bout de deux mois.

6° *Le pourcentage des réponses exactes atteint 99 p.* 100 : elle est donc égale, au point de vue sensibilité, à celle d'Aschheim-Zondek.

RÉACTION D'ASCHHEIM-ZONDEK

L'animal réactif utilisé ici est *la souris femelle impubère.* Si on prend des animaux âgés de trois semaines environ, et pesant de 7 à 9 grammes, on est certain qu'elles n'ont pas encore atteint la puberté; leurs ovaires sont infantiles, il n'y a ni follicules mûrs, ni corps jaunes. L'injection sous-cutanée d'urine de femmes enceintes pourra occasionner leur apparition. La lecture est faite à l'œil nu.

Technique. — Un seul animal ne suffit absolument pas, et ceci parce que, d'une part, les souris sont très fragiles et peuvent mourir avant la fin de l'expérience; d'autre part parce que des causes d'erreur dépendant de l'animal lui-même peuvent jouer un rôle.

On prendra, donc, un minimum de *trois animaux* de 7 à 9 grammes et on leur injectera, sous la peau du dos, pendant trois jours consécutifs et trois fois chaque jour (par exemple à huit heures, quatorze heures et vingt heures), $0^{cc},30$ d'urine. Une dernière injection sera faite le quatrième jour au matin. La quantité d'urine totale injectée sera, alors, de 3 centimètres cubes.

Le sixième jour au matin, sacrifier les animaux et inspecter les ovaires. Pour dire que la réaction est positive, il faudra que les animaux présentent tous, sur leurs ovaires, des P. H. et des C. J. Les P. H. seuls ne sont pas suffisants (62).

Zondek distingue trois étapes dans la réaction d'Aschheim-Zondek :

a. Étape I : maturation folliculaire.
b. Étape II : P. H.
c. Étape III : C. J.

Le I est tout à fait insuffisant pour dire qu'il y a grossesse. Il faut absolument constater les II et III.

L'urine matinale, — comme pour la réaction de Friedman — doit de préférence être obtenue par cathétérisme. Elle sera filtrée et agitée avec de l'éther (Zondek). Ce même auteur préconise l'adjonction de 3 p. 100 de glucose et estime que le sucre et l'éther suppriment des corps empêchant la réaction. A. von Latzka, qui a refait les expériences de Zondek (47), a pourtant constaté que dans 13 p. 100 des cas, la réaction classique, sans éther ni sucre, était positive tandis que la variante était négative. Mais dans 5 autres p. 100 il a vu le contraire.

Le *résultat* est obtenu cinq jours entiers après la première injection. C'est là le défaut le plus grand de la méthode : sa réponse tardive.

La réaction peut être faite trois semaines après la conception ou deux ou trois jours avant les règles « espérées ».

Il n'y a que 1,5 à 2 p. 100 de réponses erronées. Le pourcentage est, donc, le même que pour la réaction de Friedman. Pourtant Ziserman a trouvé 5,6 p. 100 de réponses fausses, provenant de kystes de l'ovaire avec aménorrhée, de ménopause, d'hyperfonctionnement ovarien primitif, d'hyperthyroïdisme. Les cancers génitaux et les

troubles hypophysaires donnent également des A.-Z. fausses (cf. *infra*).

Brandstrup, qui a appliqué la réaction à plusieurs femmes castrées par les rayons X ou ovariectomisées, l'a trouvée positive dans 50 p. 100 des cas. Il conclut à un hyperfonctionnement hypophysaire compensateur qui porterait sur les deux H. gonadotropes : celle de maturation folliculaire, et la lutéinisante (Prolans A et B).

Modification de la réaction d'A.-Z. — **1° Accélération de la réponse par l'exposition des souris femelles adultes aux rayons rouges et injection intraveineuse de l'urine.** — Mandelstamm et Kaplun (20) ont exposé des souris femelles *adultes* aux rayons rouges et ont obtenu une réponse macroscopique (P. H. très nets) au bout de quarante-huit à cinquante heures. Ils injectent 3 à 5 centimètres cubes d'urine de femme enceinte, agitée avec de l'éther et sucrée, *dans les veines* de deux ou même d'une seule souris. Les animaux peuvent être pris à n'importe quel moment de leur cycle, puisqu'ils ne présentent *jamais spontanément* des P. H. On n'a pas besoin de les sacrifier, ils peuvent au contraire servir plusieurs fois. Kunstner a obtenu les mêmes résultats par l'exposition aux rayons rouges. Il a, par contre, remarqué que les ultra-violets l'empêchaient.

Une autre constatation, intéressante au point de vue biologique, faite par le même auteur, est la suivante : des rates femelles agitées pendant quelques jours dans un agitateur mécanique (donc obligées de constamment se mouvoir) ont normalement répondu à l'injection d'urine de femme enceinte. Mais, si l'agitation a été trop longue, il n'y a eu aucune réponse. L'auteur transpose ce fait chez les humains et conclut que les femmes qui désirent être fécondes ne devraient pas abuser de sports violents.

2° Accélération de la réaction d'A.-Z. par la transposition aux rats. — Ces animaux, plus robustes que les souris, supportent des quantités d'urine relativement élevées. Reiprich leur injecte 10 à 14 centimètres cubes d'urines matinales (filtrées et additionnées d'une goutte de tricrésol), divisées en trois doses et injectées avec six à neuf heures d'intervalle. Il se sert de rats impubères pesant 40 à 50 grammes environ. *Trente heures* après la première injection, il sacrifie les animaux et constate que leurs ovaires sont doublés ou triplés de volume et fortement congestionnés. Des témoins du même poids servent de point de comparaison. L'examen histologique révèle de la congestion musculaire, un accroissement des follicules et un début de lutéinisation.

Cette réaction nous paraît compliquée, étant donné qu'elle nécessite un examen microscopique.

3° Réaction d'A.-Z. faite avec de l'urine concentrée après précipitation par l'alcool absolu. — Cette modification indiquée par Zondek lui-même comme donnant des résultats plus rapides (quarante-huit à cinquante heures) que la réaction classique, fut reprise et contrôlée par A. von Latzka (47). Les résultats que cet auteur a obtenus ne sont pas en sa faveur.

4° Activation de la réaction par injection préalable à la souris d'hormone gonadotrope de maturation (Prolan A.). — Ici encore, le but à atteindre est l'accélération de la réaction initiale, beaucoup trop lente. C'est Buthner qui a imaginé la modification : il commence par injecter du Prolan A à la souris impubère, contrôle la maturation folliculaire et injecte ensuite de l'urine de femme enceinte. Il obtiendrait ainsi des P. H. au bout de vingt-six à trente-six heures à peine. Mais von Latzka, qui a repris cette étude, estime qu'elle n'est pas applicable en pratique courante.

5° Tours de main de technique microscopique pour faciliter la mise en évidence des P. H. et des C. J. — Si les P. H. ne sont pas facilement visibles, on enlève l'ovaire et on le plonge pendant quelques minutes dans de l'eau. On le place ensuite sur une lame, on y ajoute quelques gouttes de glycérine et on attend pendant dix à quinze minutes ; on recouvre alors avec une lamelle ; les P. H. deviennent nettement visibles, même à l'œil nu, *a fortiori* au microscope, à faible grossissement, en particulier à 'ultrapak.

Pour les C. J., la technique est la même, mais on interpose entre lame et lamelle une solution de gomme arabique et on appuie fortement sur la lamelle.

Ce procédé est dû à Kraus (47).

6° Accélération de la réaction d'A.-Z. par l'utilisation simultanée de plusieurs modifications. — Pour avoir une réponse nette entre quarante-huit et cent heures, voici comment on peut procéder, d'après von Latzka :

Se servir de trois animaux et injecter :

Au premier de l'urine concentrée ;

Au deuxième de l'urine agitée avec de l'éther et sucrée ;

Au troisième de l'urine suivant la réaction classique.

Attendre quarante-huit à cinquante et une heures pour le premier. Si on n'a pas de réponse, attendre encore vingt-quatre heures et examiner le deuxième ; s'il n'y a rien, attendre jusqu'à la cent-unième heure et examiner le troisième.

On multiplie ainsi les chances de précocité.

7° **Utilisation de souris adultes.** — L'un des désavantages les plus importants de la réaction de Aschheim et Zondek étant l'utilisation d'animaux impubères — pour en avoir constamment à sa disposition il faut un élevage de plusieurs centaines de souris, — certains auteurs ont voulu tourner la difficulté en se servant d'animaux adultes. Hirsch et Hoffmann notamment préconisent ce procédé. Bruhl et Hollstein, le considérant comme très bon, conseillent néanmoins de prendre des animaux jeunes, au début de leur vie sexuelle. Les résultats seraient ainsi meilleurs.

Cette modification n'est pas à conserver, étant donnés les aléas que présente l'utilisation d'animaux adultes.

Après cette revue de la réaction d'A.-Z. classique et de ses modifications, nous pouvons tirer les *conclusions* suivantes :

1° La technique de la réaction est facile, mais moins facile que celle de Friedman.

2° La lecture des résultats peut être faite à l'œil nu, mais elle présente certaines difficultés dues au volume extrêmement réduit de l'ovaire de la souris. Ici encore la réaction de Friedman nous paraît supérieure.

3° La nécessité d'utiliser des souris impubères oblige à l'entretien d'un élevage de plusieurs centaines d'animaux. Donc, infériorité économique. Il faut connaître la date de naissance exacte des animaux, et ne pas se fier absolument à leur poids.

4° La réponse, obtenue le sixième jour après la première injection, est très tardive, comparée à la réaction de Friedman qui nous renseigne au bout de vingt-quatre à trente-six heures.

5° Pour toutes ces raisons, nous croyons que cette réaction n'est pas facilement applicable à la pratique courante : dans un laboratoire bien outillé, elle peut être faite en même temps que celle de Friedman pour la vérifier.

RÉACTION DE BROUHA, HINGLAIS, SIMONNET

Dans cette réaction, ce sont les souris mâles impubères qui sont utilisées, au lieu des femelles.

Les auteurs qui l'ont préconisée ont en effet remarqué que l'injection d'urine de femme enceinte à ces animaux provoquait un développement de tout le tractus génital, mais tout particulièrement des vésicules séminales qui deviennent turgescentes et atteignent un volume voisin de celui de l'animal adulte. Les testicules, eux aussi, sont développés, mais moins que les vésicules.

L'augmentation de volume est nettement visible à l'œil nu et encore plus manifeste sur la balance.

Technique. — Trois souriceaux mâles impubères, âgés de trois semaines environ, et pesant de 7 à 9 grammes, sont injectés (sous-cutanée) pendant dix jours consécutifs et une fois par jour, avec $0^{cc},30$ d'urine de femme enceinte. Le douzième jour, on sacrifie les animaux et on prélève, en masse, les vésicules séminales, puis les testicules (1). En comparant déjà l'aspect des vésicules *in situ* avec celui d'un témoin, on constate leur développement énorme ; si on les pèse, on voit qu'elles peuvent atteindre jusqu'à 100 milligrammes, tandis que celles du témoin de mêmes âge et poids ne dépassent guère 6 à 7 milligrammes. Si on trouve 20 milligrammes : résultat douteux. Le volume et le poids des testicules ne sont pas aussi manifestement augmentés. C'est pourquoi il faut, de préférence, s'adresser aux vésicules séminales.

Cette réaction est donc facile à exécuter, la lecture de ses résultats aisée et faite à l'œil nu. Elle présente en plus le grand avantage de permettre l'utilisation des individus impubères mâles d'un élevage, chose appréciable. Seuls les animaux pesant 15 grammes et plus doivent être éliminés, car leur maturité sexuelle est atteinte et, malgré que l'injection d'urine de femme enceinte donne à eux aussi une augmentation des vésicules séminales, la différence n'est pas aussi nettement appréciable.

Comparée à l'A.-Z. originale, elle est plus simple en ce qui concerne la lecture des résultats parce que l'organisme mâle, dans les conditions de l'expérience, n'est pas influencé par l'action secondaire, sur les organes génitaux accessoires, de la folliculine. Par contre, celle-ci agit sur le tractus génital femelle, en le congestionnant. Tel est, du moins, l'avis des promoteurs de la réaction. Mais Fukushima n'est pas d'accord avec eux. Il a, en effet, remarqué, en injectant de l'urine brute de femme enceinte (donc contenant sa folliculine), que l'action sur les vésicules séminales de la souris était nulle. Par contre, cette même urine, mais après extraction de folliculine, lui a donné des résultats tout à fait satisfaisants.

Les résultats exacts, contrôlés cliniquement, atteignent pratiquement 100 p. 100, aussi bien les positifs que les négatifs. La réaction est, d'autre part, aussi précoce que celle d'A.-Z.

(1) On peut, en faisant deux injections pendant les deux derniers jours, diminuer la durée totale de la réaction de douze à dix jours.

Pour nous résumer, nous pouvons conclure que la réaction de Brouha, Hinglais et Simonnet est :

1° Très facile à exécuter ; elle est au moins aussi exacte que l'A.-Z. et ses résultats sont plus aisés à interpréter que ceux de celle-ci.

2° L'utilisation d'animaux impubères présente ici aussi un inconvénient capital, tout au moins pour les laboratoires qui ne font pas d'élevage.

3° Elle est beaucoup plus lente que l'A.-Z., et *a fortiori* que la Friedman, puisqu'on n'a ses résultats qu'au bout de dix jours. C'est là son désavantage majeur.

4° Elle doit, dans la pratique, servir de contrôle à la réaction de Friedman ainsi qu'à l'A.-Z.

Telles sont les réactions biologiques proposées pour le diagnostic précoce de la grossesse ; nous avons cité les plus importantes — non hormonales et hormonales — à titre documentaire. Mais nous ne retenons, comme la majorité des auteurs d'ailleurs, que les trois dernières, et parmi celles-ci, mettons en tête la réaction de Friedman qui peut nous dire en vingt-quatre à trente-six heures s'il y a ou non grossesse.

(A suivre.)

ACTUALITÉS MÉDICALES

Observations cliniques et histopathologiques sur les foyers ronds du poumon.

Récemment plusieurs auteurs allemands, et notamment Albert, ont voulu isoler sous le nom d'infiltrats tuberculeux ronds un syndrome clinique et radiologique caractérisé par la présence de foyers arrondis de taille variable, allant de 5 à 10 centimètres, de structure uniforme, mais qui dans quelques cas laissent entrevoir une structure nodulaire ; ces foyers sont nettement distincts du parenchyme pulmonaire et leur nombre est extrêmement variable. G. ROTTA (*Minerva medica*, 13 mars 1935) rapporte 13 cas de ces foyers ronds dont deux ont pu être étudiés anatomiquement. Outre les caractères mentionnés ci-dessus, ils ont observé que ces foyers avaient une évolution extraordinairement torpide et pouvaient rester indéfiniment stationnaires, même quand se développait en leur voisinage une tuberculose progressive. Cependant, leur pronostic n'est pas absolument bénin ; ils peuvent se réactiver, s'excaver, et donner lieu à diffusion. Anatomiquement, ils sont constitués de nodules fibreux ou caséeux, caséo-calcaires, calcaires et revêtus d'une capsule conjonctive plus ou moins épaisse et compacte qui les entoure complètement. Aussi l'auteur pense-t-il que tous les foyers tuberculeux, qu'ils soient exsudatifs ou productifs, de nature exogène ou endogène, peuvent acquérir les caractères de foyers ronds. Il insiste sur l'impossibilité qu'il y a à faire de cette forme de tuberculose une entité nettement isolée, puisque tout nodule tuberculeux, quelle que soit sa forme ou sa grandeur, peut évoluer et se comporter comme un foyer rond. Quand ces foyers sont silencieux, toute thérapeutique est inutile ; mais en cas de signes de réveil de ces foyers, le traitement doit être le plus précoce possible ; aussi une surveillance étroite de ces malades est-elle indispensable.

JEAN LEREBOULLET.

Pneumopéritoine spontané.

Le pneumopéritoine spontané est rarement diagnostiqué ; c'est qu'en effet le diagnostic clinique en est extrêmement difficile et que le plus souvent c'est la radiologie seule qui permet de le découvrir.

S. MANCA (*Il Policlinico, Sez. prat.*, 11 mars 1935) rapporte l'observation d'un malade atteint d'un syndrome typhique d'origine indéterminée chez qui le pneumopéritoine se manifesta par une augmentation progressive du volume de l'abdomen avec sonorité et diminution de la matité hépatique ; comme dans le pneumothorax, le signe du sou existait ; un examen radiologique confirma ce diagnostic. Cette constatation fit rechercher une perforation abdominale latente et permit de poser le diagnostic de dysenterie amibienne.

C. AZZARELLO (*Il Policlinico, Sez. prat.*, 11 mars 1935) rapporte deux autres observations de pneumopéritoine. Dans la première, il s'agit d'un homme de quatre-vingt-quatre ans chez qui le pneumopéritoine apparut de façon latente au cours d'accidents vraisemblablement occlusifs, puis évolua vers la guérison ; le malade fut emporté un an plus tard par un volvulus du sigmoïde. Dans le second cas, le pneumopéritoine put être attribué à la perforation d'un ulcère du duodénum ; la guérison fut aussi obtenue. L'auteur insiste sur l'intérêt et l'innocuité dans de pareils cas de l'étude radiologique, qui devrait toujours être faite quand on soupçonne une perforation.

JEAN LEREBOULLET.

Traitement chirurgical des douleurs incurables.

On sait que les influx douloureux d'origine viscérale suivent le trajet des nerfs splanchniques jusqu'à la moelle, puis montent dans la substance grise par des relais de courts neurones. LOYAL DAVIS (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 16 décembre 1933) considère que la cordotomie, à moins qu'elle ne soit très profonde et ne blesse la substance grise, ne peut soulager les douleurs viscérales, mais seulement supprimer certaines douleurs somatiques incurables. Par contre, la section des racines postérieures, à condition d'intéresser un nombre suffisant de racines, supprime les douleurs viscérales. La douleur de l'angine de poitrine peut être supprimée par cette intervention qui interrompt définitivement les voies conductrices de l'influx douloureux sans toucher au mécanisme accélérateur cardiaque. La stimulation des fibres sympathiques efférentes produit des modifications périphériques qui stimulent à leur tour les fibres afférentes somatiques qui transmettent la douleur la suppression de la douleur par section des fibres sympathiques est donc basée sur l'interruption des voies efférentes. La section de toutes les racines postérieures qui innervent les membres supérieurs chez l'homme et les animaux, interrompt toute sensation superficielle ou profonde. Il ne semble pas qu'il y ait de voie sensitive empruntant les racines antérieures.

JEAN LEREBOULLET.

Effets de la raréfaction atmosphérique sur le cœur.

CLUZET, PIÉRY, PONTHUS et MILHAUD (*Archives d'électricité médicale*, mars-avril 1935) ont étudié par la méthode électrocardiographique les réactions du cœur à la dépression barométrique, expérimentent sur les animaux et sur des hommes adultes, reconnus indemnes de lésions valvulaires. Chez le lapin et chez le chien, les tracés montrent des altérations morphologiques profondes du complexe ventriculaire. Chez l'homme, les expériences ne peuvent être aussi prolongées ; ces modifications importantes sont en général absentes, quoique dans plusieurs cas les électrocardiogrammes aient également présenté des anomalies passagères à type anarchie ventriculaire, qui disparaissent rapidement dès que le sujet inhale de l'oxygène ou du carbogène.

Ces résultats prouvent que la cause des accidents observés réside dans l'asphyxie par défaut de tension de l'oxygène et non dans le seul phénomène de la dépression atmosphérique. C'est la privation d'oxygène qui commande les altérations ventriculaires par un phénomène analogue à l'oblitération coronarienne. Parmi les troubles dus à l'altitude, l'insuffisance du myocarde semble prendre la première place.

S. VIALARD.

Repérage opaque radioscopique des souffles anorganiques du cœur.

Suivant la technique de Thiroloix, c'est-à-dire en projetant sur l'image radioscopique des repères opaques placés aux points d'auscultation des souffles, PAUL VÉRAN (*Gazette médicale de Nantes*, mars 1935) a pu constater que leur maximum d'intensité siège toujours au point de contact de la masse cardio-vasculaire avec la paroi osseuse thoracique. La zone de matité absolue du cœur est donc le siège de prédilection des souffles, quel que soit l'orifice lésé, et il peut être parfois délicat d'en définir l'origine. C'est alors en tenant compte des circonstances étiologiques, des données radioscopiques, du contexte que l'on pourra porter un diagnostic certain.

S. VIALARD.

Les ulcères perforés restent-ils guéris ?

On sait maintenant que, après l'enfouissement pur et simple d'un ulcère perforé, la guérison de la lésion n'est que très rarement obtenue d'une manière définitive. CLAVEL et CORAJOD (*Lyon médical*, 20 mai 1934) rapportent une observation où, quelques semaines après une première intervention consistant en une suture d'urgence d'un ulcus duodénal perforé, des troubles gastriques graves nécessitèrent une gastro-entérostomie, suivie cette fois de guérison. La plupart des statistiques publiées montrent qu'un certain nombre de malades ne restent pas guéris après l'intervention faite d'urgence pour suturer une perforation : 20 p. 100 au moins présentent de nouvelles poussées ulcéreuses. Aussi les auteurs conseillent-ils :

1° Un premier temps, d'urgence, consistant en suture de l'ulcère et gastro-entérostomie (de préférence gastro au bouton) ;

2° Un deuxième temps, à froid : essayer de guérir l'ulcère par gastro-entérostomie large à la suture, ou gastrectomie suivant les cas.

S. VIALARD.

Une forme particulière de cancer secondaire des os ; les anémies cancéreuses avec myélémie.

Parmi les différentes variétés d'anémies cancéreuses il en est une qui se caractérise par l'existence d'une quantité considérable de globules rouges nucléés dans le sang, et accessoirement par une splénomégalie inconstante. Cette anémie cancéreuse avec myélémie est liée à l'envahissement du système hématopoiétique et en particulier de la moelle osseuse par le néoplasme ; sa valeur diagnostique est considérable : à elle seule, elle peut faire affirmer la généralisation médullaire d'un cancer viscéral, même quand celui-ci reste latent. Ce syndrome est assez rarement rencontré. PAIROT, GUICHARD et PLANCHU (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 janvier 1935) en rapportent une observation avec examens histo-pathologiques et attirent l'attention sur certains faits pathogéniques : ils font en particulier remarquer que les cancers s'accompagnant d'anémie avec myélémie se métastasent uniquement dans les organes hématopoiétiques : moelle osseuse et accessoirement foie et rate, épargnant par contre les autres organes. Il y a atteinte élective des organes sanguiformateurs dont la reviviscence, sous l'influence de l'infiltration cancéreuse, aboutit à cette intense myélémie.

S. VIALARD.

Les évolutions tuberculeuses consécutives aux injections de sérum.

Si l'ingestion, par voie buccale, du sérum frais de cheval donne d'excellents résultats chez les tuberculeux, il n'en est pas de même des injections sous-cutanées. COURMONT, GARDÈRE et LEVAN NGONG (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 octobre 1934) conseillent la plus grande prudence dans la sérothérapie thérapeutique ou préventive chez les tuberculeux : elle peut provoquer chez ces malades des poussées évolutives et des aggravations. L'expérimentation leur a montré que l'injection de sérum équin favorise l'évolution de la tuberculose chez le cobaye. En pathologie, ce sont les sujets atteints de tuberculose pulmonaire évolutive mal éteinte ou en voie d'apparition qui sont sensibles à l'action du sérum. Cette nocivité est indépendante de la spécificité thérapeutique (antidiphtérique, antitétanique, etc.).

On doit donc, sauf indication majeure, éviter d'injecter un sérum quelconque à un tuberculeux. L'emploi encore fréquent de sérum hémostatique par voie sous-cutanée contre les hémoptysies tuberculeuses est donc particulièrement déconseillé.

S. VIALARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES MÉDICALES DES REINS EN 1935

PAR MM.

F. RATHERY et M. DÉROT

Nous citerons au début de cette revue une série de travaux d'ensemble sur les affections rénales. Faure-Beaulieu et R. Cahen (1) consacrent un volume à l'étude des néphrites toxiques aiguës. Plusieurs rapports du Congrès de Châtel-Guyon (2) sont consacrés à l'étude des pyélonéphrites et du syndrome entéro-rénal. Nous nous permettrons également de rappeler la publication récente du volume consacré aux maladies des reins dans la bibliothèque Carnot et Rathery (3). Rathery et Froment se sont efforcés, en rédigeant ce volume, de faire, en même temps qu'une œuvre didactique, une mise au point originale concernant la pathologie rénale.

I. — *CLASSIFICATION DES NÉPHRITES.*

Ce chapitre a été longuement développé l'an dernier à propos de la classification proposée par Rathery et Froment.

Th. Mariante (4) adresse à cette classification trois reproches : 1° elle ne tient pas compte des intolérances rénales ; 2° l'hypertension n'est pas une néphropathie simple, car de deux choses l'une, ou il y a des signes rénaux et ce n'est pas une néphropathie simple, ou il n'y a pas de signes rénaux et rien ne prouve que ce soit une affection des reins ; 3° la néphrose lipoïdique, la néphrose amyloïde sont des maladies avec troubles complexes du métabolisme, elles sont distinctes des néphropathies simples comme en est distincte également la maladie si spéciale qu'est la néphrite gravidique. Th. Mariante propose donc de « corriger » ainsi la classification de Rathery et Froment :

Premier groupe : Néphropathies sans insuffisance rénale ou néphropathies simples. Ce groupe se subdivise en intolérances rénales, albuminuries alimentaires, albuminuries et hématuries médicamenteuses, albuminuries anaphylactiques.

Deuxième groupe : Néphropathies avec troubles du métabolisme. Ce groupe comprend la néphropathie lipoïdique, la néphropathie amyloïde, la néphropathie gravidique.

Troisième groupe : Néphropathies compliquées d'insuffisance rénale ou néphropathies complexes. Ce groupe comprend les néphropathies œdémateuses aiguës, subaiguës, chroniques, les néphrites sèches azotémiques aiguës ou chroniques, les néphropathies mixtes : œdémateuse et azotémique, azotémique et chlorémique sèche, azotémique et hypochlorémique, hypertensive et urémique.

Notre savant contradicteur paraît accepter la base même de notre classification en néphropathies simples sans troubles de fonctions rénales et en néphrites proprement dites avec insuffisances fonctionnelles. Nous sommes heureux de constater que cette différenciation, qui est le principe fondamental de notre classification, reçoive une aussi entière confirmation.

Les autres points sont à notre avis tout à fait secondaires ; nous nous permettrons cependant de les discuter.

Le travail qui sert de base au mémoire de Mariante a été publié par Rathery et Froment dans la *Presse médicale* (5) ; depuis cette époque, nous avons tâché de compléter notre classification, et il est probable que ces recherches ultérieures ont passé inaperçues à notre contradicteur.

Dans un article du *Journal de médecine et de chirurgie pratiques* (6), nous distinguons les affections rénales, avec ou sans retentissement sur l'organisme de la lésion rénale, et nous répondons ainsi à sa principale objection.

Mariante crée un deuxième groupe : néphropathies avec troubles du métabolisme comprenant la néphropathie lipoïdique, la néphropathie amyloïde et la néphropathie saturnine. Nous n'en voyons pas la nécessité, car il rompt ainsi le principe directeur de la classification. Peu importe que l'altération rénale soit secondaire à une infection, à une intoxication, à un trouble primitif du métabolisme, ce qui doit compter c'est l'état des fonctions rénales.

Dans la néphrose lipoïdique pure d'Epstein par exemple, le rein est lésé, car il laisse passer l'albumine, mais ces lésions ne provoquent pendant très longtemps aucune atteinte grave des fonctions rénales ; l'azotémie est absente, les troubles de la sécrétion chlorurée sont inexistants ; ce n'est qu'après une période de temps plus ou moins longue que le rein finit par s'altérer plus profondément, que l'azotémie s'élève et que des troubles des fonctions rénales apparaissent ; la néphrose lipoïdique cesse dès lors d'être une néphropathie simple pour devenir une néphrite.

Un autre reproche que nous adresse l'auteur est de comprendre la néphrite hypertensive dans le groupe des néphropathies simples, parce que, nous

(1) FAURE-BEAULIEU et R. CAHEN, Néphrites toxiques aiguës, Doin éd., un vol., Paris, 1935.

(2) *Congrès de la colibacillose*, Châtel-Guyon, 1934.

(3) RATHERY et FROMENT, Maladie des reins, *in* Précis de pathologie interne (Bibliothèque Carnot et Rathery), un vol. 806 pages, Baillière éd., Paris, 1935.

(4) THOMAS MARIANTE, *Arquivos Rio Grandenses de Medicina*, ano XIV, n° 3, mars 1935, p. 79.

(5) RATHERY et FROMENT, *La Presse médicale*, 24 mars 1934, p. 473, et 4 avril 1934, p. 529.

(6) RATHERY, *J. méd. et chir. pratiques*, t. CV, n° 17, p. 609, 10 sept. 1934.

dit-il, ou il y a des signes rénaux et ce n'est pas une néphropathie simple, ou il n'y a pas de signes rénaux et rien ne prouve que ce soit une affection des reins.

Nous ne prétendons pas que toute hypertension relève toujours d'une lésion rénale et que l'hypertension n'existe pas dans certaines néphrites avec insuffisance fonctionnelle. Nous pensons qu'un grand nombre des prétendues hypertensions primitives sont d'origine rénale, mais que cette lésion rénale ne se manifeste par aucun trouble fonctionnel, parce que justement il existe de l'hypertension. Faites baisser accidentellement celle-ci et vous verrez les phénomènes d'insuffisance fonctionnelle faire leur apparition ; l'hypertension constitue pour le néphritique un processus de défense et d'adaptation. La preuve réside dans ce fait, qu'à l'autopsie de sujets morts accidentellement (de toute autre affection que leur maladie du rein, et ne présentant que cette néphropathie hypertensive simple) on trouve des lésions rénales manifestes.

Nous insistons, pour terminer cette controverse, sur le fait qu'il faut distinguer la lésion et le trouble des fonctions. Un organe peut être lésé et fonctionner normalement. La constante d'Ambard indique l'état d'une fonction et non un état anatomique ; Ambard est revenu sur sa conception primitive et il ne considère les variations de la constante que comme des variations fonctionnelles.

A l'étranger cependant les classifications anatomiques demeurent en honneur.

Volhard (1), Fahr (2), consacrent chacun à ce sujet un article qui précise leurs divergences actuelles. Christian (3), qui fait une revue de la plupart des classifications proposées, penche pour une classification proche de celle de Volhard. Cependant Kutschera Aichbergen (4) oppose la néphrite infectieuse proprement dite par altération bactérienne des reins à la néphrite post-infectieuse où des troubles métaboliques s'interposent entre le foyer infectieux et la lésion rénale. Il insiste sur l'intérêt pronostique qu'il y a à distinguer si l'insuffisance rénale est fonctionnelle ou organique.

Chabanier (5) a repris l'étude de la glomérulo-néphrite diffuse, subaiguë, sans, à notre avis, donner aucun argument en faveur de son identification. Il admet « que les tubes, le tissu interstitiel et les vaisseaux sont loin d'être respectés dans cette forme, comme d'ailleurs dans les diverses formes de glomérulo-néphrites diffuses ».

Rien, à notre avis, ne paraît autoriser la création de cette forme spéciale qui ne s'appuie ni sur des données cliniques ni sur des localisations anatomiques précises.

(1) VOLHARD, *Soc. clin. hôp. Bruxelles*, in *Presse médicale*, 1935, p. 534.

(2) FAHR, *Klinische Wochenschrift*, an XIII, n° 17, p. 609, 28 avril 1934.

(3) CHRISTIAN, *J. A. M. A.*, t. CII, n° 3, p. 169, 20 janv. 1934.

(4) KUTSCHERA AICHBERGEN, *Z. f. Klinische Mediz.*, t. CXXVII, p. 57, 1934-35.

(5) CHABANIER, *Presse méd.*, 1935, p. 1189.

II. — LES SYNDROMES BIOCHIMIQUES.

Protidémie.

Un travail de Piettre (6) sur la myxoprotéine montre que celle-ci est la plus plastique, la moins condensée des protéines sériques. Son augmentation s'observe dans un grand nombre d'états pathologiques. D'autres travaux sur la protidémie trouvent place au chapitre des œdèmes.

Azotémie.

Au point de vue pathogénique, Farnarier (7) classe les azotémies suivant leur origine en azotémies rénale ou extrarénale. Ferro Luzi (8) distingue quatre types d'azotémie : l'azotémie extrarénale, l'azotémie par rétention glomérulaire, l'azotémie de réabsorption tubulaire, l'azotémie mixte. L'azotémie de réabsorption serait une azotémie sans créatininémie élevée. Semblable distinction s'inspire de la théorie de Cushny, qui est loin d'être universellement admise.

Pour diagnostiquer l'hyperazotémie, Auguste (9) décrit un procédé rapide et pratique procédant de la réaction de Fosse au xanthydrol. Patterson (10) préconise un procédé décrit par lui-même sous le nom de tache urémique.

Nonnenbruch (11) compare les résultats donnés par les dosages de l'azote résiduel et de l'azote uréique. L'augmentation isolée ou non du premier indique une lésion hépatique. Voigt et Schülke (12) dosent l'uricémie dans diverses maladies infectieuses aiguës compliquées ou non de néphrite. Il la trouve fréquemment élevée dans la scarlatine même normale et pense que c'est un signe de néphrite latente.

La créatininémie fait l'objet d'une série de travaux d'ensemble. Kayser (13) y consacre sa thèse et deux livres. Il souligne son intérêt pronostique dans l'azoté-

(6) PIETTRE, *Ac. des sciences*, 16 juillet 1934.

(7) FARNARIER, *Gaz. hôp.*, an CVII, n°s 68 et 70, p. 1213 et 1245, 25 août, 1er sept. 1934.

(8) FERRO LUZI, *Minerva medica*, an XXV, vol. II, n° 33, p. 217, 18 août 1934.

(9) AUGUSTE, *Echo médical du Nord*, t. II, n° 30, p. 117, 29 juillet 1934.

(10) PATTERSON, *The Lancet*, n° 5777, p. 1061, 19 mai 1934.

(11) NONNENBRUCH, *Mediz. Klin.*, t. XXXI, n° 4, p. 101, 25 janv. 1935.

(12) VOIGT (W.) et SCHÜLKE (H.), *Klin. Wochsch.*, t. XIII, n° 27, 7 juillet 1934.

(13) KAYSER, *a)* De la créatine et de la créatinine envisagées aux points de vue chimique, physiologique et pathologique (*Thèse Paris*, 1934). — *b)* Métabolisme des corps créatiniques. Variations au cours des états pathologiques. Un vol. Hermann et Cie éd., Paris, 1934. — *c)* Créatine et créatinine. Chimie. Propriétés. Répartition dans le monde vivant. Rapports avec la biochimie du muscle et du nerf. Un vol. Hermann et Cie, éd., Paris, 1934. — *d) Annales Thérapie biologique*, n° 5, p. 435, 15 février 1935.

mie, ce que confirment Highley et Bowmann (1). Kayser consacre d'autre part, une série de recherches à l'étude du métabolisme créatinique et à son rôle dans le fonctionnement musculaire. Seecoff (2) dose la créatinurie des ventricules cardiaques. Poncher (3) établit que l'hypothyroïdisme supprime la créatinuric physiologique des adolescents. Light et Warren (4) font disparaître cette même créatinurie avec de l'éphédrine. Querol (5) étudie la créatinurie de la ménopause et M[lle] Mourot (6) le métabolisme des corps créatiniques au cours de l'inanition. Une technique de dosage est décrite cependant par Lieb (7), tandis que Linneweh (8) critique sévèrement la méthode de Folin, surtout en ce qui concerne le dosage de la créatine.

A l'*indoxylurie* et à l'*indoxylémie* sont consacrés un article de Vignes (9) et la thèse de Mille (10). Un procédé de dosage photométrique est indiqué par Schlierbach (11). Pour Halff (12) l'*ammoniémie*, qui est physiologiquement d'un tiers de milligramme par litre, s'élève au cours de l'épreuve d'ammoniémie provoquée toutes les fois qu'il y a un trouble de la circulation porte. Monguio et Krause (13) étudient expérimentalement l'influence de la fistule d'Eck et des divers régimes (viande, glucose) sur la teneur en NH^3. Le rôle modérateur du foie se trouve confirmé.

Sous le nom de réaction urémique du sérum, Chrometzka et Stark (14) décrivent une réaction colorée du sérum en présence d'acide diazosulfonique. Cette réaction parallèle à la xanthoprotéique serait plus précise.

La plupart des études de cette année abordent cependant la question des *acides aminés* et des *polypeptides*. Cristol (15), P. Duval (16), Goiffon (17), Fiessinger (18), Cherbuliez (19) se sont intéressés à ces questions auxquelles M[me] Cayrel (20) et Lançon (21) consacrent leur thèse.

L'hyperpolypeptidémie peut résulter d'une lésion rénale, hépatique ou tissulaire ; elle entraîne des manifestations cérébrales et méningées, joue un rôle capital dans la maladie opératoire, mais ce rôle n'exclut pas, pour Martin (22), celui des lipides.

On s'explique difficilement l'absence fréquente de polypeptidémie dans les lésions graves du foie, ainsi que nous avons pu le constater plusieurs fois. Le dosage des polypeptides demeure délicat, malgré les techniques nouvelles de Goiffon et de Cherbuliez.

La question connexe des *amino-acides* est abordée par Catelli (23) et par Cerqua (24) qui montre le rôle de la lésion hépatique. Binet et Bargeton (25) étudient le rôle désaminant du poumon. Lichtmann (26) constate que la tyrosinurie dépend de l'autolyse tissulaire et des lésions hépatiques.

L'examen du sang n'a pas seul retenu les chercheurs. Jouve (27), dans un cas de méningite tuberculeuse, trouve une uréorachie très élevée alors que l'urée sanguine est normale. Pour Straube (28), le coefficient N sérique/N rachidien s'élève en cas de rétention azotée légère et s'abaisse en cas d'hypertension rachidienne.

Glycémie.

Rathery, de Traverse et Farley (29) décèlent chez les azotémiques soumis à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée un trouble du métabolisme glucidique décelé par la prolongation de la hausse glycémique ; ce trouble n'est pas proportionnel au taux de l'azotémie.

Dans le livre que H. Bierry et F. Rathery (30) viennent de faire paraître, intitulé *Introduction à la physiologie des sucres*, on retrouvera longuement exposées les variations de la glycémie sucre libre et

(1) HIGHLEY et BOWMANN, *J. A. M. A.*, t. CII, n° 17, p. 1381, 28 avril 1934.
(2) SEECOFF, LINEGAR et MYERS, *Arch. of int. med.*, vol. LIII, n° 4, p. 574, avril 1934.
(3) PONCHER, VISSCHER et WOODWARD, *J. A. M. A.*, t. CII, n° 14, p. 1132, 7 avril 1934.
(4) LIGHT et WARREN, *J. A. M. A.* vol. CIII, n° 6, p 410, 11 août 1934.
(5) QUEROL, *Los Progresos de la clinica*, t. XLII, n° 7, p. 589, juillet 1934
(6) GILBERTE MOUROT, *Acad. sciences*, 3 déc. 1934.
(7) LIEB et ZACHERL, *Wien. Klinsch. Wochschr.*, an XLVII, n° 52, p. 1572, 28 déc. 1934.
(8) FR. et W. LINNEWEH, *Klinisch. Wochschr.*, an XIII, n° 16, p. 589, 21 avril 1934.
(9) VIGNES, *Le Progrès médical*, n° 25, p. 1049, 23 juin 1935.
(10) MILLE, L'indoxyle. Signification clinique des variations de son taux dans l'urine et le sang (*Thèse Bordeaux*, 1933-34).
(11) SCHLIERBACH, *Klin. Wochenschr.*, an XIII, n° 15, p. 556, 11 avril 1934.
(12) HALFF, *Strasbourg médical*, an XCIV, n° 15, p. 301, 25 mai 1934.
(13) MONGUIO et KRAUSE, *Klinisch. Wochenschr.*, an XIII, n° 32, p. 1142, 11 août 1934.
(14) CHROMETZKA et STARK, *Z. f. Klin. Mediz.*, t. CXXVII, p. 561, 1934-35.
(15) CRISTOL, *Ann. med.*, juin 1935.
(16) DUVAL, *Soc. chir.*, 31 oct. 1934 ; DUVAL, ROUX et GOIFFON, *Presse méd.*, an XLII, n° 91, p. 1785, 14 nov. 1934.
(17) GOIFFON, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1934. — GOIFFON et SPAEY, *C. R. Soc. biologie*, t. CXV, p. 711.
(18) FIESSINGER, *La Presse méd.*, an XLII, n° 91, p. 1787, 14 nov. 1934.
(19) CHERBULIEZ et M[me] A. HERZENSTEIN, *Acad. méd.*, 4 déc. 1934.
(20) M[me] MARCEL CAYREL, A propos des urémies sans azotémie avec hyperpolypeptidémie. Thèse Montpellier, 1933-34.
(21) LANÇON, Étude de l'intoxication par les polypeptides, Thèse Paris 1934.
(22) MARTIN, *La Presse médicale*, t. XLIII, n° 18, p. 361, 6 mars 1935.
(23) CATELLI, *Riforma medica*, t. L, n° 51, p. 1960, 22 déc. 1934.
(24) CERQUA, *Minerva medica*, XXIV[e] année, t. II, n° 49, 8 déc. 1933.
(25) BINET et BARGETON, *Ac. sciences*, 19 nov. 1934.
(26) LICHTMANN, *Arch. of int. méd.*, vol. LIII, n° 5, p. 680, mai 1934.
(27) JOUVE, *Comité méd. B.-du-Rhône*, déc. 1934 et janv. 1935.
(28) STRAUBE et LEITRIZ, *Klin. Wochschr.*, an XIII, n° 50, p. 1779, 15 déc. 1934
(29) RATHERY, DE TRAVERSE et FARLEY, *Soc. de biol.*, 25 mai 1935.
(30) BIERRY et RATHERY, Introduction à la physiologie des sucres, un vol., Baillière éd., 1935.

sucre protéidique dans les néphrites. Les auteurs ont réuni notamment, dans cet important travail, toutes leurs recherches concernant le sucre protéidique; ils étudient les variations de l'hyperprotéidoglycémie dans les néphrites — variations quantitatives et qualitatives — et montrent l'importance de cette recherche pour apprécier le retentissement sur l'organisme de la lésion rénale. Ils distinguent dans le complexe glycémique le d-mannose, le d-galactose et la d-glucosamine.

Dans un article paru dans le *Journal médical français* (1) ils reprennent l'étude des variations pathologiques du sucre protéidique ; ils comparent l'hyperprotéido-glycémie chez les néphritiques à l'hyperglycémie sucre libre chez le diabétique. Ils montrent que l'hyperprotéidoglycémie traduit l'existence d'un trouble ignoré jusqu'ici et portant à la fois sur le métabolisme des glucides et celui des protides.

Rathery (2) étudie dans un article d'ensemble les troubles du métabolisme glucidique dans les néphrites.

Lipidémie.

Sartory (3) étudie les lipides fixés sur les protides. Le métabolisme du cholestérol fait l'objet des recherches de Chabrol (4), Guy Laroche (4), Tixier (4), Justin-Besançon (4), Grigaut (4), Biancani (4). Chabrol oppose ainsi aux hypercholesterolémies hépatiques d'élimination, les hypercholestérolémies endocriniennes de la grossesse et du mal de Bright. L'hypercholestérolémie brightique prendrait donc place parmi les manifestations extrarénales.

Pigments.

C'est parmi ceux-ci la porphyrine qui est le plus étudié. Un procédé de dosage indiqué par Thiel (5) est critiqué par Firentscher (6) et Franke. Brugsch (7) indique un dosage qualitatif. Müller (8) publie une nouvelle observation de porphyrie congénitale. Kratzenstein (9) a observé un cas de porphyrie aiguë mortelle qu'il attribue à une lésion du foie. Cependant André (10) préconise l'emploi thérapeutique de la porphyrine chez les vagotoniques.

L'uro-érythrine, dont le métabolisme est aussi mal connu que celui de la porphyrine, est très étudiée par Weiss (11). Ce pigment varierait comme l'urobiline.

Nous avons repris avec de Traverse, l'étude du pigment urinaire chez le néphritique, comme Becher l'avait déjà fait du reste. Il existe des modifications fort curieuses qu'il nous est impossible du reste de développer ici.

Chlorure de sodium.

Des lésions du corps strié et de l'hypophyse sont capables de troubler le métabolisme des chlorures d'après Molnar et Grüber (12). L'existence d'un cycle entéro-hépatique et cholecysto-hépatique du chlore est établi par Chabrol (13). Ces deux notions de physiologie extrarénale sont susceptibles d'aider à comprendre le métabolisme si complexe du chlorure de sodium. A part un article de Cathala (14) consacré à la *chlorémie sèche*, la plupart des publications envisagent la question des *hypochlorémies*.

Mach (15) classe celles-ci en plusieurs groupes :

1° Les hypochlorémies par spoliation : hypochlorémie expérimentale de l'apomorphine, sténoses et spasme du pylore, occlusion, diarrhée, sudation, ascites ponctionnées.

2° Les hypochlorémies par migration : pneumonie, altérations tissulaires, accidents post-opératoires.

3° Hypochlorémies des néphrites.

Les vomissements, d'après Mach (16), provoquent de l'hypochlorémie même chez les anachlorhydriques, sans doute parce que le suc gastrique contient du NaCl, sinon du HCl.

Il ne faut cependant pas, à notre avis, donner *a priori* aux vomissements une importance trop grande dans la production de l'hypochlorémie. Nous avons pu maintes fois nous rendre compte, en dosant le NaCl éliminé par les vomissements, que, malgré l'abondance de ceux-ci, la perte en chlorure de sodium était minime. On a trop de tendance à considérer *a priori* qu'un sujet qui vomit beaucoup perd beaucoup de NaCl; il importe, avant de l'affirmer, de faire les dosages indispensables.

Des études intéressantes de cas cliniques sont apportées par Pr. Merklen (17) : hypochlorémie au cours d'une diarrhée par abus de laxatifs; Chabrol (18) :

(1) RATHERY, *J. Med. français*, juin 1935.
(2) RATHERY, *Ann. de méd.*, juin 1935.
(3) SARTORY, HUFSCHMITT et CUÉNY ; SARTORY, MEYER et CUÉNY, *Strasb. méd.*, an XCIV, n° 25, p. 511 et 515, 5 septembre 1934.
(4) *Soc. thérapeutique*, 18 octobre 1934.
(5) THIEL, *Klin. Wochschr.*, an XIII, n° 19, p. 700, 12 mai 1934.
(6) FIRENTSCHER et FRANKE, *Klin. Wochschr.*, an XIII, n° 27, p. 992, 7 juillet 1934.
(7) BRUGSCH, *Münch. mediz. Wochschr.*, an LXXXI, n° 40, p. 1546, 5 octobre 1934.
(8) MÜLLER, *Z. f. Klin. Med.*, t. CXXVII, p. 461, 1934-35.
(9) KRATZENSTEIN, *Klin. Wochschr.*, an XIII, n° 46, p. 1651, 17 novembre 1934.
(10) ANDRÉ, *Le Concours médical*, t. LVII, n° 1, p. 22, 6 janvier 1935.
(11) WEISS, *D. Arch. f. Klin. Med.*, t. CLXXVII, n° 2, p. 97, 28 décembre 1934.
(12) MOLNAR et GRUBER, *Orvosi Hetilap*, t. LXXIX, n° 5, p. 116, 1935.
(13) CHABROL, CHARONNAT, COTTET et CACHIN, Le chlore biliaire (*La Presse médicale*, an XLII, n° 85 p. 1660, 24 octobre 1934).
(14) CATHALA, *J. des Praticiens*, an XLVIII, n° 26, p. 422, 30 juin 1934.
(15) MACH, *Revue médicale de la Suisse Romande*, an LVI, n° 9, p. 829, 25 août 1934.
(16) MACH, *La Presse méd.*, 2 mars 1935.
(17) MERKLEN, GOUNELLE et ADNOT, *Soc. méd. hôp. Paris*, 26 octobre 1934, p. 1332.
(18) CHABROL et CACHIN, *Soc. méd. hôp. Paris*, 13 juillet 1934, p. 1273.

hypochlorémie par régime sans sel. Binet (1) rappelle l'importance de l'hypochlorémie dans l'occlusion intestinale et note l'absence de dépôt de chlore sur l'intestin ni à la striction ni au-dessus d'elle.

Boltanski (2), consacre un article à la chlorémie des ascitiques, tandis que les hypochlorémies du nourrisson et de l'enfant font l'objet des travaux de Rohmer (3), de Seckel (4), de Terrien (5).

Au point de vue humoral, Pr. Merklen et Gounelle (6) estiment que pour poser dans les néphrites les indications de la chloruration, « le chlore plasmatique revêt peu à peu une importance secondaire en face du chlore globulaire ». C'est une opinion diamétralement opposée à celle que nous défendons.

Gandellini (7), montre que le chlore injecté est immédiatement chassé du sang vers les reins ou les tissus. Lévy (8) souligne que la chloruration a des effets variables sur le rapport chloré qui s'abaisse ou s'élève suivant les cas. L'abaissement indiquerait des perturbations dans la perméabilité des globules.

L'azotémie au cours de la chloropénie est inconstante. Dans l'azotémie post-opératoire il y a élévation de l'urée, du N résiduel (Courriades) (9), et des polypeptides (P. Duval) (10). Ce sont les différents éléments d'un syndrome qui mérite le nom de « maladie opératoire ».

Au point de vue expérimental, Winter (11) reproduit l'hypochlorémie par dérivation du suc d'histamine. Il montre que l'appauvrissement en chlore est inégal. Sont touchés par ordre d'intensité décroissante le sang, les reins, les poumons, le foie, le squelette. Les autres organes sont peu appauvris. La teneur de la peau est invariable. Ambard (12), utilisant l'apomorphine, étudie les réactions du chien hypochlorémique. Cet animal ne vomit pas spontanément ; il n'a pas d'oligurie si on lui donne à boire, mais la concentration maxima de l'urée tombe très fortement, d'où l'azotémie. C'est là une preuve nouvelle de l'origine rénale des azotémies chloroprives. Hellinghoff (13) confirme l'existence de troubles fonctionnels rénaux en pareil cas.

Tchilow (14) trouve des lésions anatomiques dans un cas. Buinewitsch (15) s'efforce d'expliquer comment la sécrétion du NaCl commande celle de l'urée à l'aide d'une théorie originale de la sécrétion rénale impossible à résumer brièvement. La nature rénale habituelle fonctionnelle ou lésionnelle de l'azotémie chloroprive se trouve confirmée. Il s'en faut que toutes les azotémies des vomisseurs soient dues à ce même mécanisme. Il en est qui sont dues à une lésion rénale antérieure (Yvonne Sauvade) (16) ; il en est de plus complexes, comme ce cas de Traissac (17) où un malade atteint de sténose duodénale fait une azotémie sans hypochlorémie et qui pourtant cède à la chloruration.

Soufre. — Phosphore.

La sulfatémie est dans les néphrites très précoce, car le sulfate est peu concentré par le rein. Le « sulfate clearance » permet d'étudier cette élimination (Macy) (18). L'excrétion des sulfates n'était pas plus troublée que celle de l'azote dans un cas d'œdème par compression étudié par Grabfield (19). L'élimination des phosphates est constante au cours du jeûne (Macy), elle varie avec l'alimentation.

III. — LES ÉPREUVES FONCTIONNELLES.

Migliardi (20), Pizani (21), comparant les différentes épreuves entre elles, estiment qu'en urologie les épreuves de Volhard sont sans intérêt. Il faut utiliser la phénol-sulfone-phtaléine, la constante et éventuellement le dosage du Rest N., la réserve alcaline, la thiémie. Haslinger (22), cependant, emploie la chromocystoscopie, les épreuves du Volhard, le Rest N., l'indicanurie, et la pyélographie intraveineuse.

Pour la phénol-sulfone-phtaléine, Chapman (23) utilise une technique nouvelle de dosages fractionnés, de l'élimination pendant deux heures.

La plupart des travaux anglo-saxons portent cependant sur l'*uraea clearance* et divers tests pour la

(1) Binet, Viala et Burnstein, *Paris médical*, an XXIII, n° 44, p. 374, 10 novembre 1934.
(2) Boltanski, *La Presse médicale*, n° 64, p. 1285, 11 août 1934.
(3) Rohmer, *Presse méd.*, 13 octobre 1934, p. 1605.
(4) Seckel, *Klin. Wochschr.*, an XIII, n° 41, p. 1457, 13 octobre 1934.
(5) Terrien, *J. des Praticiens*, an XLVIII, n° 44 *bis*, p. 721, 7 novembre 1934.
(6) Merklen et Gounelle, *Ann. méd.*, 1934, n° 1, p. 64.
(7) Gandellini, *Rif. méd.*, t. L, n° 5, p. 1633, février 1934.
(8) Lévy, *Soc. fr. urol.*, 9 juillet 1931.
(9) Courriades, L'azotémie post-opératoire. Thèse Bordeaux, 1934.
(10) P. Duval, *Loc. cit.*, p. 3, n° 16.
(11) Winter, *Klin. Wochschr.*, an XIII, n° 41, p. 1454., 13 octobre 1934.
(12) Ambard, Stahl et Kuhlmann, *La Médecine*, 15e année, n° 4, p. 226, mars 1934.
(13) Hellinghoff, *D. mediz. Wochschr.*, an LX, n° 30, p. 1127, 27 juillet 1934.
(14) Tschilow, *Wien. Klin. Wochschr.*, an XLVII, n° 44, 2 novembre 1934.
(15) Buinewitsch, *Schweiz. mediz. Wochschr.*, an LXIV, n° 44, p. 1011, 3 novembre 1934.
(16) Yvonne Sauvade, Les azotémies de la sténose du pylore. Thèse Toulouse, 1933-34.
(17) Traissac et Lévy, *Soc. méd. et chir. Bordeaux*, février-mars 1935.
(18) J.-W. Macy, *Arch. of int. med.*, t. XIV, n° 3, p. 389, septembre 1934.
(19) Grabfield, Driscoll et Gray, *Arch. of. int. méd.*, vol. LIV, n° 5, p. 764, novembre 1934.
(20) Migliardi, *Rif. med.*, t. L, n° 40, p. 1553 (C. R. d'un rapport présenté au *XIIIe Congrès italien d'urologie*, Rome, 21-22 octobre 1934).
(21) Pizani, *Rif. Med.*, t. L, n° 40, p. 1551 (C. R. d'un rapport présenté au *XIIIe Congrès italien urol.*, Rome, 21-22 octobre 1934).
(22) Haslinger, *Wien. Klin. Wochschr.*, an XLVII, n° 29, p. 953, 20 juillet 1934.
(23) Chapmann et Halsted, *The Am. J. of the med. sc.*, n° 2, p. 223, août 1933.

créatinine, les sulfates, les phosphates, etc., inspirés du même principe. Fowcather (1), Bjering et Iversen (2), White et B. Monaghan (3), Cambier (4) étudient l'épreuve de Rheberg dans différentes affections rénales et non rénales et essaie de voir les arguments que l'on peut en tirer en faveur de la théorie de Cushny. C'est un but analogue que poursuit Diaz (5) dans plusieurs mémoires. Ces deux auteurs concluent que la théorie de la filtration réabsorption n'explique pas tout. Force est d'admettre une élimination tubulaire peut-être cantonnée à certaines parties du tube.

Avec Hutter (6) et avec Rapin (7), les indications de l'urographie intraveineuse sont précisées.

IV. — *LES SYNDROMES CLINIQUES.*

Les albuminuries.

Un procédé de recherche par le papier sulfosalicylique est indiqué par Wahl (8). Kerridge (9) injecte à l'animal des protides urinaires ; aucune albuminurie n'apparaît : donc l'albuminurie n'a pas, pour l'auteur, une origine humorale. C'est aussi l'avis de Dunn (10) qui explique l'abondante albuminurie des néphroses par un processus de concentration tubulaire. A l'*albuminurie diabétique* qui aurait souvent une origine alimentaire, Moreno (11) consacre un article. Vollbrandt (12) dans un cas d'*albuminurie fonctionnelle* observe l'élimination de cristaux d'urates déjà vue par Teissier. Burden (13) note de la cylindrurie dans 20 p. 100 des cas de cet ordre. Marfan (14) pense qu'au point de vue pathogénique, le rôle de l'arthritisme est peu important, une néphrite antérieure est rare, une tuberculose occulte ou une hérédo-syphilis sont fréquemment trouvées. Nous ne reviendrons pas sur le rôle capital de la lésion rénale dans ces albuminuries dites fonctionnelles. Ce problème a été récemment traité par Rathery (15) dans ses cliniques.

Étudiée par Caplesco (16), l'*albuminurie au cours de l'appendicite chronique* apparaît rare. Cet auteur la trouve dans 11 cas sur 4 000.

L'*albuminurie de Bence Jones* s'accompagne de signes rénaux fréquents. Pour Tannhauser et pour Randerath (17) ces signes sont l'expression d'une néphrose conséquence de la protéinurie. Pour Ehrich (18), il s'agit d'un quatrième type de néphrite ; ce serait une néphro-hydrose, due à une distension des tubes dans lesquels les dépôts de protéines et les cylindres gênent l'écoulement de l'urine. Bohnenkampf (19), d'Antona (20) sont de ce dernier avis.

Syndromes cliniques divers.

Symptômes nerveux. — L'urémie psychique est due peut-être à un état constitutionnel antérieur (Dilhac) (21). L'urémie éclamptique procède, pour Carusi (22), d'un angiospasme faisant stagner les toxines, d'où lésion des capillaires et exsudat. Un cas de tétanie dans une néphrite est rapporté par Chabanier (23). Le traitement par le calcium fut insuffisant, l'extrait parathyroïdien nécessaire. Cette tétanie est pour Massière (24) le seul signe certain d'alcalose rénale.

Symptômes digestifs. — Des cas d'azotémie ayant simulé une occlusion (Bouchut) (25), une péritonite toxique (Valerio) (26) sont rapportés. Pallasse (27) observe sept ulcérations de l'antre chez un urémique.

Rétinite. — Terrien (28) en donne une excellente description et rappelle que la pathogénie est mal élucidée : azotémie, cholestérolémie, hypertension du liquide céphalo-rachidien, un toxique ignoré sont possibles. Pour Cannady (29) l'hypertension artérielle est souvent en cause dans ces rétinites des brigh-

(1) FOWEATHER, *The Brit. med. Journal*, n° 3836, p. 49, 14 juillet 1934.

(2) BJERING et IVERSEN, *Act. med. Scand.*, vol. LXXXII, n° 3 et 4, 24 mai 1934, p. 193, 213 et 228.

(3) WHITE et BETTY MONAGHAN, *The Am. J. of physiol.*, vol. CIV, n° 2, p. 412, 1er mai 1933.

(4) CAMBIER, *Ann. méd.*, t. XXXV, n° 3, p. 196, mars 1934, et n° 4, p. 273, avril 1934.

(5) DIAZ, MASCARO et APARICIO, *Anales de medicina interna*, t. III, n° 12, p. 1081 et 1089.

(6) HUTTER, *Wien. Klin. Wochschr.*, an XLVII, n° 31, p. 961, 20 juillet 1934

(7) RAPIN, *Progrès médical*, an XLI, n° 44, p. 1706, 3 novembre 1934.

(8) WAHL, *Münch. mediz. Wochschr.*, an. LXXXI, n° 28, p. 1091, 13 juillet 1934.

(9) KERRIDJE, *The Lancet*, n° 5770, 31 mars 1934.

(10) DUNN, *The Lancet*, n° 5778, p. 1107, 26 mai 1934.

(11) MORENO, *La Prensa medica Argentina*, an XXI, n° 49, p. 2326, 5 décembre 1934.

(12) VOLLBRANDT, *Mediz. Klinik.*, an XXX, n° 41, p. 1363, 12 octobre 1934.

(13) BURDEN, *Am. J. of med. sc.*, vol. CLXXXVIII, n° 749, p. 242, août 1934

(14) MARFAN, *J. méd. et chir. pratiques*, t. CVI, n° 4, p. 125, 25 février 1935.

(15) RATHERY, Néphropathies et néphrites. Un vol., Baillière éd., 1934, p. 39

(16) CAPLESC, *Acad. méd.*, 8 janv. 1935.

(17) RANDERATH, *Z. f. Klin. Med.*, t. CXXVII, p. 527, 1934-35.

(18) EHRICH, *Virchows Arch.*, t. CCLXXXVII, p. 333, 1933.

(19) BOHNENKAMPF, *Virchows Arch.*, t. CCXXXVI, p. 380, 1922.

(20) D'ANTONA, *Riforma medica*, t. L, n° 10, p. 363, 10 mars 1934.

(21) DILHAC, Contribution à l'étude de l'urémie psychique. Thèse Bordeaux, 1933-34.

(22) CARUSI, *Minerva medica*, an XXV, n° 16, p. 551, avril 1934.

(23) CHABANIER, L. MICHON et LOBO-ONE, *XXXIV*e *Congrès fr. d'urologie*, Paris, 8 octobre 1934.

(24) MASSIÈRE, *Gaz. hôp.*, an CVIII, n° 39, p. 661, 15 mai 1935.

(25) BOUCHUT, WEIGERT et PICHAT, *J. méd. Lyon*, 5 août 1933, p. 481.

(26) VALERIO, *Pres. méd.*, 1934, p. 1060, 30 juin.

(27) PALLASSE et COLAS, *S. nat. de méd. et Sc. méd. de Lyon*, 1er mai 1935.

(28) TERRIEN, *J. des praticiens*, an XLVIII, n° 38, p. 609, 22 septembre 1934.

(29) CANNADY et O'HARE, *J. A. M. A.*, t. CIII, n° 1, 7 juillet 1934.

tiques. Magitot (1) étudie les rétinites de l'hypertension qui sont dues, pour lui, à des lésions artériolaires locales et à une hypertension locale entraînant des œdèmes, des hémorragies, puis un exsudat.

Carrière et Martin (2) ont trouvé dans un cas d'amaurose urémique d'importantes lésions cellulaires portant sur la couche des cônes et bâtonnets, les cellules bipolaires et surtout les grandes cellules à type cérébral. Il peut donc y avoir, à côté des lésions exsudatives classiques, d'importantes lésions des éléments nerveux.

Anémie et altérations sanguines. — Carrière et Verhaege (3) passent en revue les altérations sanguines ; discutant la pathogénie de l'anémie, il discute le rôle de la dilution, des troubles de la nutrition, des pertes sanguines, des rétentions toxiques, d'une atteinte primitive des éléments figurés, d'une insuffisance de la sécrétion interne du rein et d'une cause commune agissant sur le rein et le sang. Il conclut qu'il n'y a certainement pas une explication unique valable pour tous les cas.

Pour Solaris (4), l'origine de l'anémie est une insuffisance érythro-poiétique et non une hémolyse : ni la rétention de créatinine, ni la rétention des acides-phénols ne l'expliquent.

Péricardite brightique. — Broustet (5) oppose deux observations : une péricardite brightique, une péricardite chez un brightique. Spangenberg et Belgrano (6), qui consacrent à la question une monographie très documentée, croient qu'une infection surajoutée est souvent indubitable.

Endocardite urémique. — Carrière (7) individualise celle-ci à propos d'une observation. Il s'agit d'une endocardite exsudative et proliférante, mais plûtot plastique que végétante. Elle joue probablement un rôle important dans la production des thromboses cardiaques qui, d'après l'auteur, sont loin d'être exceptionnelles chez les urémiques.

L'hypertension.

Nous serons très brefs cette année sur cette question. Notre avis ne change pas à ce sujet, comme l'un de nous l'a répété à la Société médicale des hôpitaux (8). Sil'on fait abstraction de toute idée pathogénique, les signes rénaux au cours de toutes les variétés d'hypertension sont fréquents; de fait, de Gennes (9) montre que des signes rénaux sont déterminés par les hypertensions paroxystiques. Laubry (10) les retrouve tantôt transitoires, tantôt permanents.

Dans les hypertensions malignes, Cain (11) trouve presque constamment des symptômes rénaux.

Au point de vue expérimental cependant, Goldblatt (12) provoque une hypertension par ischémie rénale.

L'interprétation de ces troubles rénaux est délicate : sont-ils cause ou effet, sont-ils organiques ou fonctionnels, au moins au début? la question est controversée. Fahr (13) pense que la lésion rénale est secondaire à la lésion vasculaire qu'elle fixe.

De toute façon, la fréquence des lésions rénales n'exclut pas le rôle pathogénique du diencéphale (Menendez Braun) (14), ni celui d'un trouble hormonal : inactivation de la kallicréine (Elliott) (15).

Œdèmes.

C'est la pathogénie qui est là encore le point discuté.

Bennett (16), Hand (17), Puddu (18) admettent à des variantes près la théorie de la rupture d'équilibre entre la pression osmotique et la pression hydrostatique. Les variations vasculaires paraissent à Puddu pouvoir expliquer que la protidémie au cours d'une résorption commence à varier après les œdèmes. Deux points cependant méritent de retenir plus qu'avant l'attention, ce sont le facteur tissulaire, le facteur endocrinien.

En ce qui concerne le premier, Lœper (19) montre qu'il y a dans les œdèmes rétention d'imidazols. Ceux-ci peuvent modifier l'hydrophilie tissulaire, d'où la rétention secondaire de l'eau salée. Un argument du même ordre est apporté par l'étude des œdèmes inflammatoires d'ordre bactérien (Eppinger, Busson) (20) ou autotoxiques (Inclan y Guas) (21).

(1) MAGITOT, *Rev. méd. Est.*, 1934, n° 11, p. 361, 1er juin.

(2) CARRIÈRE et MARTIN, *Écho médical du Nord*, t. II, n° 30, p. 126, 29 juillet 1934.

(3) CARRIÈRE et VERHAEGE, *Echo médical du Nord*, t. II, n° 30, p. 135, 29 juillet 1934.

(4) SOLARIS et NOLLI, *Arch. di Pat. e Clin. med.*, t. XIII' n° 4, février 1934.

(5) BROUSTET, TRAISSAC et SARIC, *Soc. méd. et chir. de Bordeaux*, février-mars 1935.

(6) SPANGENBERG et BELGRANO, *La Prensa medica Argentina*, an. XXII, n° 24, p. 1139, 12 juin 1935.

(7) CARRIÈRE, *Echo méd. du Nord.*, t. II, n° 30, p. 107, 29 juillet 1934.

(8) RATHERY, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 23 novembre 1934, p. 1567.

(9) DE GENNES, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 23 novembre 1934, p. 1537.

(10) LAUBRY et BERNAL, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 23 novembre 1934, p. 1543.

(11) CAIN, *Arch. of int. med.*, vol. LIII, n° 6, p. 832, juin 1934.

(12) GOLDBLATT, LYNCH, HANZAL et SUMMERVILLE, *The J. of exp. med.*, vol. LIX, n° 3, p. 347, mars 1934.

(13) FAHR, *Klin. Wochschr.*, an. XIII, n° 17, p. 611, 28 avril 1934.

(14) MENENDEZ BRAUN, *Rev. Arg. di cardiologia*, an. I, n° 5, novembre-décembre 1934.

(15) ELLIOTT et NUZUM, *Endocrinology*, t. XVIII, n° 4, juillet 1934.

(16) BENNETT, *Brit. med. Journal*, n° 3855, 24 nov. 1934.

(17) HAND, *Arch. int. méd.*, t. LIV, n° 2, août 1934.

(18) PUDDU, *Minerva medica*, an. XXV, t. I., n° 24, p. 839, 16 juin 1934.

(19) LŒPER, PERRAULT, BIOY et VARAY, *La Presse médicale*, an XLIII, n° 35, p. 697, 1er mai 1935. — LŒPER, PERRAULT et BIOY, *La Presse méd.*, an. XLII, n° 98, p. 1973, 8 décembre 1934.

(20) BUSSON et KOVACS, *Klinische Wochschr.*, an. XIII, n° 31, p. 1120, 4 août 1934.

(21) INCLAN Y GUAS, *Arch. de méd. int* (La Havane), an. I, n° 1, p. 105, janvier-février 1935.

En ce qui concerne le facteur endocrinien, son intérêt est souligné par diverses publications de Pellegrini (1), Ledieu (2), Picard (3), Janet (4) : rôle de la thyroïde ; Lévy Solal et Laudat (5) : œdèmes de la gestation et système hypophyso-tubérien ; Molnar (6) et Gruber, Sweeney (7) : œdème menstruel et troubles hypophysaires ou ovariens.

Il n'y a peut-être pas de fossé profond entre ces œdèmes et l'œdème des néphrites, témoin ce cas de Winckler (8) où un malade présentant un œdème localisé, sans signes rénaux, mais avec achylie, réagit au régime sans sel ; témoin encore les effets des diurétiques mercuriels sur les œdèmes menstruels (Molnar).

Au point de vue clinique, la thèse de Krivine (9) est consacrée aux accidents de résorption que l'auteur considère comme probablement liés à un œdème cérébral provoqué par mobilisation brusque du NaCl.

V. — *LES SYNDROMES ÉTIOLOGIQUES.*

Néphrites aiguës toxiques.

Dans leur importante monographie consacrée aux néphrites aiguës toxiques, Faure-Beaulieu et R. Cahen (10) étudient plus spécialement la **néphrite mercurielle**. Celle-ci continue à « avoir la vedette » Russell (11) en observe un cas après injection vaginale de sublimé. Au point de vue clinique, Rathery et Dérot (12) rapportent une curieuse observation de néphrite mercurielle aiguë à évolution prolongée. Un gros rein douloureux et de la fièvre apparurent au cours de l'évolution. La biopsie rénale faite au cours d'une intervention exploratrice montra l'existence d'une réaction inflammatoire surajoutée au facteur toxique.

Au point de vue humoral, Migliardi (13) note dans un cas une créatininémie de 333 milligrammes, et une élévation de l'indoxyle et du sulfate surajoutés à l'acidose et à l'azotémie uréique classiques. Roth et Von Szent Gyorgyi (14) ont étudié dans deux cas les albumines, la pression veineuse et le test d'Aldrich. Le calcul de la pression osmotique la montre normale. Le test d'Aldrich est normal. Il n'y a pas les facteurs extrarénaux de l'œdème, d'où l'absence de ceux-ci. Lévy-Valensi et Justin-Besançon (15) ont, dans la convalescence d'un cas, observé une polyurie ébauchant un syndrome de diabète insipide. Marchal et Soulié (16) trouvent dans un autre cas de l'anémie et des troubles électrocardiographiques. Au point de vue thérapeutique, Porter et Simons (17) font toutes les douze heures un lavage d'estomac avec eau bicarbonatée et injectent un litre de sérum salé toutes les douze heures si le malade vomit. La leucocytose indique un pronostic sévère. Balazs (18) propose une curieuse thérapeutique par l'irrigation continue du péritoine avec une solution glucosée, de manière à permettre une dialyse.

La **néphrite aurique** est étudiée au point de vue expérimental par Pasteur Vallery-Radot (19) et par Kallo (20). Coste (21) rapporte un cas mortel où l'autopsie montra des lésions amyloïdes.

P. Bourgeois (22) a observé un cas mortel avec œdèmes. Il y avait histologiquement des parcelles d'or intracellulaires comme dans les cas expérimentaux de Pasteur Vallery-Radot. Olmer (23) observe un cas mortel chez une tuberculeuse qui avant ce traitement était déjà azotémique.

Sur les **néphrites acridiniques** citons l'étude anatomo-pathologique de Giordano (24), qui note une néphrite tubulaire.

Aux **néphrites bismuthiques** se rapportent les communications de Ciani (25) : cas mortel à allure d'hépato-néphrite, autopsie ; de François (26) : néphrite œdémateuse et azotémique.

(1) PELLEGRINI, *Arch. di Patol. e Clin. med.*, t. XIII, n° 4 février 1934.

(2) LEDIEU, Étude sur le rôle des glandes à sécrétion interne et principalement de la glande thyroïde dans le métabolisme de l'eau à l'état normal et pathologique : ses œdèmes endocriniens. Thèse Nancy, 1934.

(3) PICARD, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 18 janvier 1935, p. 77.

(4) JANET, GAUBE et GAUTIER, *Soc. Pédiatrie*, 14 mars 1935.

(5) LÉVY SOLAL et LAUDAT, *La Presse médicale*, n° 30, p. 601, 13 avril 1935.

(6) MOLNAR et GRUBER, *Klin. Wochschr.*, t. XIII, n° 10, 10 mars 1934.

(7) SWEENEY, *J. A. M. A.*, t. CIII, n° 4, p. 234, 28 juillet 1934.

(8) WINCKLER, *Wiener Klinische Wochenschr.*, an XLVII, n° 50, p. 1513, 14 décembre 1934.

(9) KRIVINE, Contribution à l'étude des accidents nerveux de la résorption des œdèmes au cours de la déchloruration. Thèse Paris, 1934.

(10) FAURE-BEAULIEU et R. CAHEN, Néphrites aiguës toxiques. Un vol., Doin éd., 1935.

(11) RUSSELL, *The British med. Journal*, n° 3825, p. 756. 28 avril 1934.

(12) RATHERY, DÉROT et MOLINES, *Soc. méd. hôp. Paris*, 2 novembre 1934, p. 1395.

(13) MIGLIARDI, *Soc. fr. urol.*, t. XXXVIII, p. 151, 1934.

(14) ROTH et VON SZENT GYORGYI, *Klinische Wochenschr.* an XIII, n° 20, p. 726, 19 mai 1934, et n° 50, p. 1792, 15 déc. 1934.

(15) LÉVY-VALENSI, JUSTIN-BESANÇON, Mlle ABADI et F. KAYSER, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 15 février 1935, p. 285.

(16) MARCHAL, SOULIÉ et GRUPPER, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 12 avril 1935, p. 700.

(17) PORTER et SIMONS, *Am. J. of the med. sc.*, t. CLXXXVIII, n° 3, septembre 1934.

(18) BALAZS et ROSENAK, *Wien. Klin. Wochenschr.*, an XLVII, n° 27, p. 851, 6 juillet 1934.

(19) PASTEUR VALLERY-RADOT, GILBRIN et Mlle GAUTHIER-VILLARS, *Ann. méd.*, t. XXXVII, n° 2, p. 145, février 1935.

(20) KALLO, *Ann. anat. pathol*, t. XI, p. 21, n° 1, janvier 1934.

(21) COSTE, PAULETTE GAUTHIER-VILLARS et KREIS, *Soc. méd. hôp. Paris*, 21 décembre 1934, p. 1744.

(22) BOURGEOIS, Mlle de JESENSKY et LEVERNIEUX, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 7 décembre 1934, p. 1657.

(23) OLMER et SARRADON, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 27 décembre 1934, p. 1753.

(24) GIORDANO *Arch. it. di anat. et istol. pat.*, t. V, n° 1, janvier-février 1934.

(25) CIANI, *Giorn. ital. di dermat. eu sifil.*, n° 3, octobre 1934 (supplément).

(26) FRANÇOIS et VAGUE, *Com. méd. B.-du-Rhône*, 6 juil. 1934.

D'autre part, Serefis (1) étudie la résorption du bismuth, qui se ferait sous forme de bichlorure, et Pouzergues (2) son élimination : le rein ne peut éliminer sans danger plus de 2 milligrammes par jour.

La **néphrite saturnine aiguë** fait l'objet d'un article de Rathery et Dérot (3) qui individualisent d'autre part sa forme fruste curable (4). Croselti (5) étudie l'intoxication saturnine subaiguë dont il a observé une « épidémie ». Le foie est souvent intéressé dans ces cas. Citons encore la **néphrite du radium** étudiée par Adams (6), et dans l'ordre expérimental le travail de Binet et Marek (7) sur l'heureuse influence des injections de CO^2 comme traitement de la *néphrite expérimentale à l'urane*.

Le rein au cours du barbiturisme aigu fait l'objet d'un chapitre de l'ouvrage consacré par Carrière, Claude Huriez et P. Willoquet (8) à l'intoxication barbiturique. L'expérimentation montre dans les cas non traités une tubulonéphrite aiguë avec nécrose épithéliale par îlots et congestion glomérulaire intense généralisée ; dans les cas traités par la strychnine, les mêmes lésions existent d'autant plus nettes que le coma a été plus long.

Les néphrites aiguës infectieuses.

Néphrite scarlatineuse. — Un article de Lemierre (9) sur la néphrite azotémique précoce, en général bénigne, néphrite à distinguer des néphrites si graves de la convalescence qui peuvent présenter aussi une azotémie forte, et un autre de Voigt (10) sur l'uricémie au cours de la scarlatine compliquée ou non de lésions rénales, sont à retenir.

Néphrite diphtérique. — La thèse de Grenet (11) montre que la néphrite, rare dans les formes communes, n'est pas exceptionnelle dans les formes malignes, surtout au début. Au cinquantième jour, la néphrite est possible, mais rare. Les lésions sont parenchymateuses. Un facteur extrarénal intervient dans l'azotémie. Chalier (12) rapporte un cas avec œdèmes.

Néphrite rhumatismale. — L'étude anatomique de Blaisdell (13) montre que les lésions vont de la réaction inflammatoire périvasculaire non suppurative à la sclérose périvasculaire.

Néphrite gonococcique. — Citons un cas de Helphern (14) au cours d'une endocardite.

Purpura rhumatoïde. — L'individualité de la néphrite le compliquant est affirmée par une observation de Rathery et Dérot (15) et la thèse de Gauthier.

Néphrite à bacille pyocyanique. — Deux cas indiscutables de néphrite suppurée de cet ordre sont notés par Nédelec (16).

Néphrite syphilitique. — La thèse de Le Tensorer (17) distingue la néphrite syphilitique, la néphrite biotropique, la néphrite toxique, la néphrite par intolérance. Cette multiplicité des causes sur lesquelles a insisté Sézary (18) rend difficile la conduite thérapeutique, comme le rappelle Tzanck (19). Sézary fixe à nouveau les indications du traitement. Sotgiu (20) étudie le rein des syphilitiques traités et montre la nocivité pour le rein des traitements pérennisés.

Néphrite tuberculeuse. — Étudiée par Arloing (21) et par Nobécourt (22), elle paraît rare chez l'enfant ; seuls les symptômes associés peuvent la faire reconnaître.

Néphrite et transfusion. — Il peut y avoir après transfusion des néphrites aiguës, azotémiques, des hépatonéphrites, des hémoglobinuries simples. La gravité dépend de la dose injectée. Une erreur de groupe est souvent en cause [thèse de Legendre (23) ; article de De Gowin (24)].

Les **néphrites hématuriques** sont à distinguer des hématuries hémogéniques (Grégoire, Michon et Couvelaire) (25). Un syndrome rénal variable les accompagne ou non (Nobécourt) (26). Janet (27) a vu un

(1) SEREFIS, *Mediz. Klin.*, an. XXX, n° 29, p. 968, 20 juillet 1934.

(2) POUZERGUES, Recherches expérimentales sur l'élimination urinaire du bismuth. Thèse Paris, 1934.

(3) RATHERY et DÉROT, *Gaz. méd. de France*, t. XL, n° 2, p. 53, 15 janvier 1935.

(4) RATHERY, DÉROT et MOLINE, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 2 novembre 1934, p. 1391.

(5) CROSELTI et FORCONI, *Il Policlinico (Sez. medica)*, t. XLI, n° 9, 1er septembre 1934.

(6) ADAMS, EGLOFF et O'HARE, *Arch. of path.*, t. XV, n° 4, p. 465, avril 1933.

(7) L. BINET et MAREK, *Soc. biol.*, 7 juillet 1934.

(8) CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET, Le barbiturisme aigu. Un vol., Durant éd., Lille, 1935.

(9) LEMIERRE, *Ann. de méd.*, juin 1935.

(10) VOIGT et SCHULKE, *Klin. Wochenschr.*, t. XIII, n° 27, 7 juillet 1934.

(11) GRENET, Contribution à l'étude du rein et des fonctions rénales au cours de la diphtérie. Thèse Paris, 1934.

(12) CHALIER et JOSSERAND, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 5 février 1935.

(13) BLAISDELL, *The Am. J. of path.*, mars 1934, t. X, n° 2 p. 287.

(14) HELPHERN et TRUBEK, *Arch. of path.*, vol. XV, n° 1, p. 35, janvier 1933.

(15) RATHERY et DÉROT, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 2 novembre 1934, p. 1430, et GAUTHIER, Thèse Paris, 1935 : Les néphrites au cours du purpura rhumatoïde.

(16) M. NÉDELEC *Soc. fr. urologie*, 14 mai 1934.

(17) LE TENSORER, Les néphrites au cours de la syphilis secondaire. Thèse Paris, 1934.

(18) SÉZARY, *Concours médical*, an. LVI, n° 52, p. 3593, 30 décembre 1934.

(19) TZANCK, Mlle JAMMET et NÉGRÉANU, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 22 juin 1934, p. 1052.

(20) SOTGIU, *Riforma medica*, n° 19, p. 726, 12 mai 1934.

(21) ARLOING et THÉVENOT, *Gaz. méd. de France*, an. XXXIX, n° 10, p. 25, 15 mai 1934.

(22) NOBÉCOURT, *Concours médical*, t. LVII, n° 1, p. 15, 6 janvier 1935.

(23) LEGENDRE, Les accidents rénaux dans la transfusion sanguine. Thèse Paris, 1934.

(24) DE GOWIN, *The Am. J. of the med. sc.*, vol. CLXXXVIII, n° 4, p. 555, octobre 1934.

(25) GRÉGOIRE, MICHON et COUVELAIRE, *Soc. urol.*, 14 mai 1934.

(26) NOBÉCOURT, *Progrès médical*, 24 juin 1933, p. 1137.

(27) JANET, GAUBE et GAUTIER, *Soc. de pédiatrie* 19 mars, 1935.

cas s'associer à du scléroedème. Sarajoff (1) consacre sa thèse à la néphrite subaiguë hématurique dans a pathogénie de laquelle il fait place à une vasoconstriction généralisée.

Néphrites infantiles. — Polymorphisme souligné par Grenet (2). Chez un nourrisson, Ribadeau-Dumas (3) a observé une atrophie rénale de type chronique.

Rôle du streptocoque et du staphylocoque. — Les toxines de ces microbes sont étudiées par Bouckaert (4) et par Menten (5). L'action sur le rein des filtrats est attestée par un mémoire de Pasteur Vallery-Radot, Dérot et Mlle Gauthier-Villars (6) qui expérimente sur le lapin. Chez cet animal, Helmholz (7) a rencontré exceptionnellement une néphrite aiguë spontanée. La rareté même de cette néphrite élimine son intervention dans les néphrites expérimentales reproduites en très grande série.

Les **néphrites aiguës cryptogénétiques** demeurent les plus fréquentes ; leur évolution peut être aiguë ou passer à la chronicité ; pour déterminer leur évolutivité, le *blood uraea clearance*, la présence des hématies dans le culot et un taux abaissé du temps de sédimentation sont les meilleurs tests d'après Murphy (8).

Hépatonéphrite.

Dans un travail très documenté et qui notamment tient largement compte des publications françaises, Thomas Mariante (9) schématise ainsi le tableau de l'hépatonéphrite : signes de mauvais fonctionnement hépatique : subictère, imperfection uréogénique, hyperazoturie, glycosurie et galactosurie alimentaires, amino-acidurie; combinés à des signes de néphropathie: principalement azotémie accompagnée ou non d'hypochlorémie ou de rétention chlorurée.

Un article d'ensemble de Gaujoux et Brahic (10) fait une place large aux formes chroniques étudiées d'autre part par Ferranini (11). Les cas étudiés sont pris parmi les cirrhoses du foie, et la limite même du syndrome est en jeu. Pour Rathery, il faut ne parler d'hépatonéphrite que quand il y a à la fois lésion rénale, lésion hépatique et troubles humoraux particuliers. Au point de vue étiologique, citons sur la spirochétose aiguë les travaux de Lemierre et Laplane (12), Gounelle (13), Celice et Albeaux-Fernet (14), Fairley (15), Barros (16). Les trois premiers travaux étudient les formes rénales pures, qui paraissent moins rares qu'on ne l'avait cru tout d'abord.

Sur l'hépatonéphrite à perfringens, les thèses de Teichmann Mortche (17) et de Touzé (18) paraissent concerner un même cas publié par Carnot (19). La thèse de Touzé y adjoint une bonne synthèse.

De Font-Réaulx (20) rapporte un cas de septicémie à *funduliformis* avec atteinte rénale, ce qui est rare. Todd (21) publie une observation d'hépatonéphrite chloroformique remarquable par la longue incubation. Beaucoup de cas là comme dans les néphrites sont cryptogénétiques, et c'est ce que rappelle la thèse de Desfrançois (22).

Au point de vue expérimental, signalons que, pour Chanutin (23), l'ingestion de foie donne à l'animal partiellement néphrectomisé de l'azotémie, de l'albuminurie, de la polyurie, de l'hypertension.

Vague vient de publier sur la question une monographie (24).

Intolérance rénale et anaphylaxie.

Les critères de l'intolérance rénale sont l'apparition pour une dose minime de médicaments ou pour une substance anodine pour d'autres sujets et plus tard la persistance de la sensibilité rénale vis-à-vis de cette substance. Les intolérances peuvent être graves si les fonctions qu'elles troublent sont importantes ; aussi certaines intolérances sont-elles mortelles (Tzanck et Vegreanu) (25). Parfois l'intolérance rénale prend le masque de la néphrose lipoïdique (Tzanck, Laudat et Pautrat) (26). Il faut attribuer à l'intolérance rénale un cas singulier d'albuminurie massive après injection d'indigo-carmin observé par Weber (27)

(1) SARAFOFF, La néphrite hématurique subaiguë progressive. Thèse Paris, 1934.

(2) GRENET, *Concours médical*, n° 51, p. 3559, 17 déc. 1933.

(3) RIBADEAU-DUMAS, MAX LÉVY, GAUCHER et Mlle MIGNON, *S. m. hôp. Paris*, 18 janvier 1935, p. 64.

(4) BOUCKAERT et PICARD, *Ann. Inst. Pasteur*, t. LII, n° 6, p. 597, juin 1934.

(5) MENTEN, KING, BRIANT et GRAHAM, *Am. J. of med. sciences*, vol. CLXXXVIII, n° 749, p. 260, août 1934.

(6) PASTEUR VALLERY-RADOT, M. DÉROT et Mlle GAUTHIER-VILLARS, *Ann. méd.*, juin 1935.

(7) HELMHOLZ, *J. of pat. and clin. med.*, t. XVIII, n° 5, p. 463, février 1933.

(8) MURPHY, GRILL et MOXON, *Arch. of int. medicine*, vol. LIV, n° 4, p. 483, octobre 1934.

(9) TH., MARIANTE *Arquivos Rio Grandenses de medicine*, an. XIV, n° 1, janvier 1934.

(10) GAUJOUX et BRAHIC, *Arch. méd. gén. et col.*, t. III, n° 2, 1934.

(11) FERRANINI, *Il Policlinico (Sez. med.)*, t. XLI, n° 8, 1er août 1934.

(12) LEMIERRE et LAPLANE, *Gaz. hôp.*, an. CVII, n° 53, p. 965, 4 juillet 1934.

(13) GOUNELLE, *Soc. méd. milit. française*, 14 février 1935.

(14) CELICE et ALBEAUX-FERNET, *Ann. méd.*, juin 1935.

(15) FAIRLEY, *Brit. med. J.*, n° 3835, 7 juillet 1934.

(16) BARROS, *La Prensa medica Argentina*, an. XXII, 1935, nos 2 et 3, p. 95 et 140, 9 et 16 janvier.

(17) TEICHMANN MORTCHE, Syndrome ictéro-urémique à perfringens. Thèse Paris, 1934.

(18) TOUZÉ, La néphrite post-septicémique à perfringens. Thèse Paris, 1934.

(19) CARNOT, *Paris médical*, 1933, p. 442.

(20) DE FONT-RÉAULX, *S. méd. hôp. Paris*, 18 janvier 1935.

(21) TODD, *Lancet*, n° 5794, p. 597, 15 septembre 1934.

(22) DESFRANÇOIS, A propos d'un cas d'hépatonéphrite. Thèse Paris, 1934

(23) CHANUTIN, *Arch. of. int. med.*, vol LIV, n° 5, p. 720, novembre 1934.

(24) VAGUE, 1935, Masson, édit. Nous reviendrons, l'an prochain, sur ce travail important qui nous arrive trop tardivement.

(25) TZANCK et VEGREANU, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*. 7 décembre 1934, p. 1627.

(26) TZANCK, LAUDAT et PAUTRAT, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 13 juillet 1934, p. 1276.

(27) WEBER, *The Brit. med. Journal*, n° 3822, p. 614, 7 avril 1934.

chez un sujet psychoneurotique. Ce cas obéit à la définition de Tzanck, Weber y voit, d'ailleurs, l'expression d'une idiosyncrasie.

VI. — NÉPHROSE LIPOIDIQUE. — AMYLOSE RÉNALE.

La **néphrose lipoïdique** peut être familiale (cas de Blechmann) (1). Rechercher alors l'hérédo-syphilis (Blechmann) que Debré (2), Lesné (3), Ribadeau-Dumas (4) n'ont jamais pu mettre en évidence La néphrose lipoïdique peut être secondaire à l'helminthiase (18 cas relevés par Berardinelli (5) dans la littérature brésilienne), une observation de Marchal, Soulié et Grigaux (6). L'intolérance rénale peut revêtir ce type (Tzank) (7). Enfin la néphrose lipoïdique peut s'observer au cours de la grossesse ; son diagnostic devient difficile en raison des troubles humoraux normaux accompagnant cet état (thèse de Chapoy) (8).

La fréquence de la néphrose lipoïdique est diversement appréciée. Une statistique de la clinique Mayo apportée par Bannick (9) note 30 néphroses pures pour 160 néphroses œdémateuses examinées ; encore 7 de ces cas évoluèrent-ils vers l'azotémie. Sara Cossoy (10) trouve 3 cas de néphroses lipoïdiques sur 21 néphrites infantiles ; encore ces cas n'étaient-ils pas purs.

Des cas purs indiscutables sont cependant rapportés par Rayband (11) et par Rathery (12).

Une forme sans œdèmes est publiée par Gravier (13). Une revue générale de Garnier (14) est à signaler. L'azotémie au cours de la néphrose lipoïdique fait l'objet d'un travail de Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et Trombert (15) ainsi que de la thèse (16) de ce dernier. L'azotémie se présente sous deux aspects : la poussée azotémique, l'azotémie prolongée. La première est en général légère et transitoire, la seconde progressive et mortelle. Cette azotémie semble relever plutôt d'une néphrite banale surajoutée que d'une sclérose néphrotique vraie. Son apparition doit rendre prudent dans l'emploi du régime hyperalbumineux. Il n'est pas contestable que l'on voit souvent mourir d'azotémie des cas que l'on eût cru guéris par la cure d'Epstein [observation de Jouve (17) par exemple]. Les infections intercurrentes qui parfois sont à la base des poussées d'azotémie (Trombert) ont une influence parfois favorable : deux nouveaux exemples en sont fournis par Benedetti (18) (phlébite, bronchite catarrhale). Au point de vue pathogénique, la polémique continue.

Suarez (19), par des arguments fragiles, défend l'origine rénale. Volhard (20), Fahr (21) restent partisans de la théorie métabolique.

L'existence d'un trouble métabolique primitif n'est pas incompatible avec l'apparition secondaire de lésions rénales résultant du passage d'albumines insuffisamment métabolisées au niveau du rein.

Toute cette discussion souligne l'intérêt du traitement précoce qui peut limiter les dégâts rénaux.

La même discussion sur le caractère des lésions rénales se retrouve à propos de la *néphrose amyloïde*. Dixon (22) pense que l'amyloïdose rénale peut occasionnellement s'associer à une néphrosclérose d'origine vasculaire indépendante d'elle. Par ailleurs signalons la thèse de Fargette (23) sur l'épreuve de Bennhold, la thèse d'Hadgigeorges (24) inspirée par Achard sur l'amylose expérimentale qui est difficile à réaliser chez le chien. Il semble évidemment, dit cet auteur, que les perturbations de la globuline interviennent, mais il faut aussi un facteur local qui n'est pas l'acidose. Stoeber (25) enfin étudie l'amylose essentielle dont il groupe 17 cas épars dans la littérature. Il y ajoute deux cas personnels notés chez un asthmatique et un urticarien au froid. Faut-il y voir un argument en faveur du rôle de la colloïdoclasie dans la genèse de l'amylose ?

VII. — COLIBACILLOSE.

Le Congrès de Châtel-Guyon et ses 14 rapports (26) ;

(1) Blechmann, *Soc. péd.*, 10 juin 1934.
(2-3-4) Discussion à la Société de pédiatrie, 10 juin 1934.
(5) Berardinelli, *O Hospital*, t. VI, nº 3, mars 1934.
(6) Marchal, Soulié et Grigaut, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 14 déc. 1934, p. 1721.
(7) Tzanck, *loc. cit.*, p. 1, nº 25.
(8) Chapoy, Néphrose lipoïdique et gestation. Thèse Paris, 1934.
(9) Bannick, *J. A. M. A.*, vol. CII, nº 3, p. 172, 20 janvier 1934.
(10) Sara Cossoy, *La Semana medica*. an. XLII, nº 2144, p. 503, 14 février 1935.
(11) Raybaud, Farnarier et Vascovitch, *Com. méd. B.-du-Rhône*, novembre 1934.
(12) Rathery, *La Science méd. pratique*, 1935, nº 5, p. 126, 1er mars 1935.
(13) Gravier et Anselme, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 29 mai 1934.
(14) Garnier, *Bul. méd.*, t. XLIX, nº 4, p. 63, 26 janvier 1935.
(15) Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et Trombert, *Annales de médecine*, juin 1935.
(16) Trombert, L'azotémie au cours de la néphrose lipoïdique. Thèse Paris, 1934.
(17) Jouve, *Com. méd. B.-du-Rhône*, déc. 1934, janv. 1935.
(18) Benedetti, *Minerva medica*, an. XXV, vol. II, nº 37, p. 362, 15 septembre 1934.
(19) Suarez, *Siglo Medico*, 1934, nº 4201, p. 658.
(20) Volhard, *Loc. cit.*, *Presse méd.*, 1935, p. 534.
(21) Fahr, *Klin. Wochenschr.*, an XIII, nº 17, p. 609, 28 avril 1934.
(22) Dixon, *The Am. J. of the med., sc.*, CLXXXVII, nº 3, p. 401, mars 1934.
(23) Fargette, Contribution à l'étude clinique de la dégénérescence amyloïde. Thèse Paris 1934.
(24) Hadgigeorges, *Le Progrès médical*, p. 1826, 28 octobre 1933.
(25) Stoeber, *Deuts. Arch. f. Klin. Med.*, t. CLXXVI, nº 6, p. 642, 22 août 1934.
(26) *Congrès de la colibacillose*, Châtel-Guyon, 22-24 sept. 1934. Rapports de Debré et Semelaigne ; Brulé et Garban ; Chiray et Lebon ; Guy Laroche ; Goiffon ; Mou-

la 53e Assemblée annuelle de la Société médicale de la Suisse Romande avec 3 rapports (1); un numéro du *Journal médical français* (2), un livre de Cleisz (3), une trentaine de publications éparses dans les revues diverses, tel est le bilan de la colibacillose cette année. Cela suffit à affirmer l'actualité de cette maladie dont la fréquence est peut-être accrue par un certain illusionisme (Gaehlinger) (4). Le chapitre « Syndrome entéro-rénal » d'Heitz-Boyer, auquel nous essaierons de nous limiter ici est le plus étudié.

Pour Chiray (5), il y a quatre variétés de « soi-disant » colibacilloses dues : *a*) à la résorption des toxines des colibacilles saprophytes ; *b*) à l'essaimage des colibacilles intestinaux ; *c*) aux colibacilloses primitives des voies urinaires entretenues par des malformations cæcales et favorisées pour Fiessinger (6) par la formation cloacale de l'appareil génito-urinaire femelle; *d*) à une colibacillémie, maladie générale. Pour Bickel (7) la disparition de l'étanchéité intestinale est la grosse cause des colibacilloses. Pour Decker (8), le colibacille peut parvenir d'abord au rein par voie sanguine ou par contiguïté, ou d'abord à la vessie en venant du rectum par le canal de l'urètre.

Pour Perrier et Liengme (9), il s'agit d'une infection récidivante à tendance migratrice sur terrain prédisposé. Quoi qu'il en soit, le facteur local est capital et la stase urinaire développée à propos de la grossesse explique la fréquence des pyélonéphrites obstétricales (Kammiker) (10), si polymorphe, dont Courtois et Lecoq (11) distinguent 8 variétés: apyrétique, hemorragique, aiguë classique, suraiguë ; avec avortement apyrétique, des suites de couche, aiguës du post-partum ; avec thrombo-phlébites.

Ces pyélonéphrites (Lepage) (12) s'accompagnent ou non de signes généraux graves, de signes d'insuffisance rénale avec azotémie (exemple le cas de Lévy-Solal) (13), de vomissements, d'anémie, d'ictère.

En dehors de la grossesse, la colibacillurie est cependant encore fréquente (Voy. article de Michon) (14), et peut avoir un aspect atténué facilement méconnu (Philibert) (15). Chez l'enfant [Nobécourt (16), Mouriquand (17)] et chez le nourrisson (Debré et Semelaigne) (18), la colibacillose a parfois une gravité très grande. L'indoxylurie et l'indoxylémie sont importantes à étudier dans les colibacilloses [Guy Laroche (19), Heitz-Boyer (20)]. Les conséquences éloignées de la maladie peuvent, pour Desgeorges (21), être multiples au point de vue humoral : hypercholestérolémie, oxalémie, alcalose. Au point de vue local, métastases diverses dont une nous intéresse, la possibilité d'albuminurie et de néphrite.

Le traitement diététique, médicamenteux, hydrominéral est étudié par Courtois et Lecoq (22), Lefèvre (23), Damade (24), Duhot (25), tandis qu'à l'étranger Osterberg et Helmholtz (26), d'une part, R.-W.-B Ellis (27) de l'autre reviennent sur l'importance du régime cétogène, dont l'action n'est pas uniquement explicable par les modifications de *p*H (Duhot et Rachez) (28).

VIII. — REIN GRAVIDIQUE.

Cette question du rein gravidique (pyélonéphrite exceptée) retient de plus en plus l'attention en France et surtout à l'étranger. Fahr (29) réunit sous le nom de néphrose gravidique la néphrite albuminurique ou œdémateuse et l'éclampsie. C'est pour lui une entité qui prend place entre la néphrose lipoïdique, dont la rapproche les œdèmes, l'albuminurie, parfois la lipoïdurie, et la glomérulo-néphrite dont la rapproche l'hypertension par vasoconstriction. Cette synthèse est peut-être trop « synthétique ».

Flore-Alberte Grand (30) note que l'on peut observer dans la grossesse de l'hypertension, des œdèmes rénaux ou extrarénaux (31), de l'albuminurie. Ces signes sont tantôt antérieurs à la grossesse, tan-

RIQUAND et SCHŒN ; LAPORTE, PLANQUES et LABOUCARIÉ ; VAUCHER et KABEKER ; CHAUVIN et PIÉRI ; GUILLEMIN ; DESGEORGES ; DAMADE ; DUHOT ; HERMANN et MORIN ; HEITZ-BOYER.

(1) *J. méd. français*, sept. 1934, t. XXII, n° 9 : VAUCHER et KABEKER ; DEBRÉ et SEMELAIGNE ; HEITZ-BOYER ; CHIRAY et LEBON ; DESGEORGES ; BRULÉ et GARBAN ; DUHOT ; DAMADE.

(2) *Revue médicale de la Suisse Romande*, n° 12, 25 nov. 1934 : Rapports de BICKEL, p. 1037 ; DECKER, p. 1063 ; PERRIER et LIENGME, p. 1096.

(3) CLEISZ, un vol., Doin éd.

(4) GAEHLINGER, *Concours médical*, t. LVII, n° 11, p. 759, 17 mars 1935.

(5) CHIRAY et LEBON, *J. obst. et gynec.* an. V, n° 9, p. 1569, nov. 1934.

(6) FIESSINGER et HUTET, *J. des Praticiens*, an. XLVIII, n° 41, p. 657, 13 octobre 1934.

(7-8-9) *Rev. méd. Suisse Romande, loc. cit.*, p. 12, 25 nov. 1934.

(10) KAMNIKER, *Wien. Klin. Wochenschr.*, an. XLVIII, n° 8, p. 229, 22 février 1935.

(11) COURTOIS et LECOQ, *Soc. Path. comp.*, 9 oct. 1934.

(12) LEPAGE, Contribution à l'étude de la pyélonéphrite dite gravido-toxique. Thèse Paris, 1934.

(13) LÉVY-SOLAL, SUREAU et LAURET, *Soc. obst. et gynéc. Paris*, 5 novembre 1934.

(14) MICHON, J. *méd. et chir. prat.*, t. CV, n° 14, p. 505, 25 juillet 1934.

(15) PHILIBERT, *Progrès médical*, an. LXI, n° 28, 14 juillet 1934, p. 1145.

(16) NOBÉCOURT, *Gaz. hôp.*, t. CVIII, 1935, n° 21, p. 349, 13 mars, et n° 25, p. 421, 27 mars.

(17) MOURIQUAND et Mlle SCHŒN, *S. méd. hôp. Lyon*, 30 octobre 1934.

(18-19-20-21) *Congrès de Châtel-Guyon.* Rapports : voy. ci-dessus.

(22) COURTOIS et LECOQ, *Soc. path. comparée*, 9 oct. 1934.

(23) LEFÈVRE, Du traitement du syndrome entéro-rénal par le sulfate de térébenthène. Thèse Paris, 1934.

(24) DAMADE, *Congrès Châtel-Guyon.* Rapport.

(25) DUHOT, *Congrès Châtel-Guyon.* Rapport.

(26) OSTERBERG et HELMHOLTZ, *J. A. M. A.*, t. CII, n° 22, p. 1831, 2 juin 1934.

(27) ELLIS, *Practitioner*, t. CXXXIII, p. 451, 1934.

(28) DUHOT et RACHEZ, *Soc. hydr. et climat. Paris*, 19 novembre 1934.

(29) FAHR, *Klin. Wochenschr.*, an. XIII, n° 17, p. 609, 28 avril 1934.

(30) Mme GRAND, Néphrite chronique et gestation. Thèse Paris, 1934.

(31) Voy. chapitre de cette Revue annuelle consacré aux œdèmes.

tôt transitoires. Dans ce dernier cas il faut encore distinguer les accidents métaboliques (Mariante) (1) et les néphrites aiguës intercurrentes (type observation de Pigaud) (2). Un diagnostic pathogénique est à la fois capital et malaisé.

Louise Mac Ilroy (3) montre d'ailleurs que toutes les toxémies gravidiques sont soit rénales (surtout multipares âgées), soit hépatiques (surtout primipare jeune) et des différences séparent ces faits que réunissent des formes mixtes. Il ne semble pas à Scheps (4) que l'hypophyse joue un rôle dans certains cas.

Dans ces toxicoses gravidiques la réaction de Takata est négative pour Neuweiler (5). L'azotémie peut exister et s'accroître encore dans les suites de couches (une observation de Vignes) (6), ce qui contraste avec l'hypoazotémie normale chez la femme enceinte (Llusia) (7). Des paralysies dues à des hémorragies intracraniennes peuvent accompagner l'éclampsie (Schwanen) (8). Une anurie peut survenir, elle est peu grave quand elle accompagne l'évacuation utérine et très grave après (Spickmann) (9).

Quand il n'y avait pas de néphrite antérieure, il est exceptionnel qu'une néphrite chronique fasse suite au rein gravidique, mais moins rare que persiste une discrète albuminurie avec ou sous hypertension (Neuweiler) (10).

Le point capital est de savoir si ces cas conduisent à l'avortement. Mac Neil (11) est conservateur et traite ses malades par le sulfate de magnésium. Metton (12), dans six albuminuries gravidiques, a dû provoquer trois fois l'accouchement prématuré. Herrick (13) fait avorter les néphrites avec albuminurie et urémie résistant au traitement, mais respecte les éclampsies où l'avortement spontané est fréquent et où l'avortement provoqué ne fait qu'ajouter une charge à la mère. Mme Grand a été amenée à faire avorter 9 cas de néphrite chronique chez une femme enceinte avec 3 morts et 6 succès. La question est donc d'une extrême confusion.

(1) MARIANTE, *Arqu. Rio Grandenses de medicine*, an. XIV, n° 3, mars 1935, p. 79.

(2) PIGAUD, ROCHET et FUMOUX, *Soc. nat. méd. et sc. méd. Lyon*, 20 janvier 1934.

(3) LOUISE MAC ILROY, *Lancet*, n° 5789, p. 291, 11 août 1934, et n° 5790, 18 août 1934, p. 345.

(4) SCHEPS, *Klin. Wochenschr.*, an. XIII, n° 32, p. 1151, 11 août 1934.

(5) NEUWEILER, *Klin. Wochenschr.*, an. XIII, n° 40, 6 oct. 1934.

(6) VIGNES et BOROS, *Soc. obst. et gynéc.*, 4 juin 1934.

(7) LLUSIA, *Gynéc. et obst.*, t. XXXI, n° 1, p. 30, janv. 1935.

(8) SCHWANEN, *Z. f. Gynäk.*, an. LVIII, n° 24, 16 juin 1934.

(9) SPICKMANN, *Zentrablatt f. Gynäk.*, an. LVIII, n° 22, 2 juin 1934.

(10) NEUWEILER et SCHARPLAZ, *Schweiz. mediz. Wochschr.*, an LXIV, n° 37, p. 845, 15 septembre 1934.

(11) MAC NEIL, *J. A. M. A.*, t. CIII, n° 8, p. 548, 25 août 1934.

(12) METTON, Six observations d'albuminurie avec hypertension au cours de la grossesse. Thèse Lyon, 1934.

(13) HERRICK, *J. A. M. A.*, t. CIII, n° 25, p. 1903, 22 déc. 1934.

IX. — AFFECTIONS RÉNALES DIVERSES.

Le nanisme rénal n'est peut-être pour Debré et Marie (14) que l'expression d'une maladie générale dont la lésion rénale n'est qu'une conséquence. Cependant Salvesen (15) admet avec Mitchell que le *primum movens* est une hypocalcémie elle-même secondaire à une rétention de phosphate.

Ehrstrom (16) fait un mémoire documenté sur l'*infarctus rénal*. Dankmeyer (17), Raison (18) insistent sur le diagnostic délicat qu'est l'*anthrax rénal*.

Un cas de *néphrite douloureuse pseudolithiasique* est rapporté par Costedoat (19). Fahr (20) montre tout le parti que l'on peut tirer des néphrotoxines de Castaigne et Rathery et de Masugi pour la réalisation expérimentale des *glomérulo-néphrites*.

X. — THÉRAPEUTIQUE.

Nous mentionnerons les travaux concernant la diététique des azotémiques de Lévy Darras (21). Roux (22), Fauvert (23) étudient les indications de la *chloruration* et de la *déchloruration*. La rechloruration massive donne des succès à Chabanier, Fey et Lobo-Onell (24), à Chabanier, Michon et Lobo-Onell (25) dans une anurie lithiasique et une anurie post-abortive ; à Root (26) dans une anurie après coma diabétique. Alfonsi et P. Augier (27) préfèrent une rechloruration plus prudente. Le régime déchloruré accélère l'accouchement (Armand) (28).

Parmi les médicaments diurétiques sont à citer les travaux de : Gomez (29), Durand-Dastés (30) sur

(14) DEBRÉ, MARIE et MESSIMY, *Soc. péd.*, 15 mai 1934. — DEBRÉ, MARIE, DAYRAS et J. BERNARD, *Soc. péd.*, 15 janvier 1935.

(15) SALVESEN, *Acta medica Scand.*, vol. LXXXIII, n° 5 et 6, p. 485, octobre 1934.

(16) EHRSTRÖM, *Acta med. Scand.*, vol. LXXXIII, n° 5 et 6, p. 458, 17 octobre 1934.

(17) DANKMEYER, *Münch. mediz. Wochenschr.*, an LXXXI, n° 16, p. 592, 20 avril 1934.

(18) RAISON, Contribution à l'étude de l'anthrax rénal. Thèse Paris, 1934.

(19) COSTEDOAT, *B. et M. Soc. méd. hôp. Paris*, 26 oct. 1934.

(20) FAHR, *Klin. Wochenschr.*, an. XIII, n° 17, p. 611. 28 avril 1934.

(21) LÉVY DARRAS, *Soc. méd. Paris*, 8 mars 1935.

(22) ROUX, La déchloruration et la rechloruration en thérapeutique. Thèse de Lyon, 1933-34.

(23) FAUVERT, *Gaz. méd. France*, an. XXXIX, n° 14, 1er août 1934, p. 715.

(24) CHABANIER, FEY et LOBO-ONELL, *Soc. fr. urol.*, 19 novembre 1834.

(25) CHABANIER, MICHON, LOBO-ONELL et LÉLU, *Presse méd.*, n° 20, p. 388, 9 mars 1935.

(26) ROOT, *J. A. M. A.*, t. CIII, n° 7, p. 482, 18 août 1934.

(27) ALFONSI et AUGIER, *Soc. méd. Nice*, déc. 1934.

(28) ARMAND, *Gaz. méd. de France*, an XXXIX, n° 14, p. 694, 1er août 1934.

(29) GOMEZ, *Presse méd.*, 1935, n° 12, p. 219, 9 février, et *Presse méd.*, 1934, n° 70, p. 1371, 1er septembre.

(30) DURAN-DASTÉS, *S. méd. chir. pharm. de Toulouse*, octobre 1934.

l'extrait rénal, de Chabanier (1) sur la salseparcille, de Tixier (2), Georges (3) sur l'artichaut, de Dominici (4) sur la vitamine A, de Noir (5) sur l'oignon. Ces deux derniers médicaments sont surtout efficaces en cas de lésion du foie.

D'un long mémoire, Beretervide et Rechniewski (6) concluent à l'action diurétique extrarénale des dérivés mercuriels. Pour Blumgart (7), divers diurétiques n'augmentent pas la filtration glomérulaire mais diminuent la réabsorption. Joltrain (8) l'utilise dans un cas de lavage du sang et Tassavatz (9) a utilisé la saignée suivie de transfusion dans une néphrite aiguë.

La ditahermie rénale, sans effet pour Page (10), augmente la diurèse pour Bua (11) si on l'associe au mercure.

Signalons la série de mémoires de Sérane (12) sur la cure de Saint-Nectaire, et les études d'hydrologie clinique consacrées au même sujet par Porge, Roux, Serane, Siguret, Versepuy et André Roux (13).

Cottet (d'Evian) (14) étudie l'effet de la diurèse sur la fonction uréo-secrétoire, et Bricout (15) (de Contrexéville) les effets de la cure sur la désintoxication générale. Citons encore Arrigoni (16) qui montre que la *tonsillectomie* faite à temps arrête les néphrites aiguës mais ne peut rien sur les néphrites chroniques, et nous arrivons au gros chapitre thérapeutique de cette année : le chapitre de *la chirurgie dans les affections médicales des reins*. La plus ancienne intervention est la *décapsulation*. Des succès sont rapportés dans les anuries médicales par Gouverneur (17), Chabanier (18), Michon, Leveuf, Godard (19), dans les néphrites aiguës : Chabanier (20), dans les néphrites de l'enfance : Minet (21). D'une statistique de 29 cas, Chabanier (22) conclut que la décapsulation est nettement utile dans la « glomérulo-néphrite » aiguë, moins régulièrement favorable dans les formes subchroniques, d'intérêt limité dans les formes chroniques. Les suites éloignées de cette intervention ont été étudiées dans deux cas par Savy, Thiers et Boyer (23). Un malade qui avait une néphrite aiguë a évolué vers l'hypertension décompensée. Un second (poussée aiguë sur néphrite chronique) a évolué vers l'azotémie.

En dehors de la décapsulation, ces *énervations* sont à l'étude. Demant (24) publie une série de travaux sur les effets des sections d'un ou deux splanchniques associées ou non à la dénudation artérielle. Fontaine (25) étudie les effets de l'exérèse du ganglion cortico-rénal. Les expériences des auteurs sont difficiles à interpréter, car les effets des augmentations de la diurèse sont parfois annihilés par des baisses de concentration. Par contre, l'enlèvement du ganglion cortico-rénal a un effet certain sur la douleur des hydronéphroses.

Quant au traitement de l'hypertension maligne par la section des rameaux antérieurs de D_6 à L_2 inclus, il ne présente qu'un essai heureux et isolé d'Adson et Brown (26).

(1) CHABANIER, LOBO-ONELL et Mlle LÉLU, *Soc. fr. urologie*, 14 mai 1934.

(2) TIXIER et ECK, *Soc. méd. hôp. Paris*, 6 juillet 1934, p. 1196.

(3) GEORGES, *Le Concours médical*, t. LVII, n° 10, p. 697, 10 mars 1935.

(4) DOMINICI, OLIVA et PESCARMONA, Diurèse et vitamine A, *Minerva medica*, t. XXV, n° 47, p. 715, 24 novembre 1934.

(5) Voy. *Concours médical*, n° 24, p. 1802, 16 juin 1935.

(6) BERETERVIDE et RECHNIEWSKI, *La Prensa medica Argentina*, an. XXI, 1934, n° 51, p. 2391, 19 décembre, et n° 50, p. 2362, 12 décembre.

(7) BLUMGART, BOURKE, LÉVY, BROWN et VOLK, *Arch. of int. med.*, vol. LIV, n° 1, juillet 1934.

(8) JOLTRAIN, *Le Sang*, t. VIII, n° 7, 1934.

(9) TASSOVATZ et YUNG, *Strasbourg médical*, an. XCIV, n° 27, p. 556, 25 septembre 1934.

(10) PAGE, *J. A. M. A.*, t. CII, n° 14, p. 1131, 7 avril 1934.

(11) BUA, *Minerva medica*, 25e année, t. I, n° 10, 10 mars 1935.

(12) SERANE, *Paris médical*, an. XXV, n° 19, p. 434, 11 mai 1935, et *Soc. hydr. et climat. Paris*, 5-19 novembre, 3 déc. 1934, 7 janvier 1935.

(13) Études d'hydrologie clinique sur les maladies des reins. Un vol., Maloine éd.

(14) COTTET, *Gaz. méd. France*, 1935, n° 7, p. 31, 1er avril.

(15) BRICOUT, *Gaz. méd. France*, 1935, n° 7, p. 28, 1er avril.

(16) ARRIGONI, *La Med. italiana*, t. XV, n° 5, mai 1934.

(17) GOUVERNEUR, *J. méd. et chir. prat.*, t. CV, n° 17, p. 622, 10 septembre 1934.

(18) CHABANIER, MICHON et LOBO-ONELL, *XXXIIIe Congrès urol. Paris*, 8 oct. 1934.

(19) LEVEUF et GODARD, *Soc. péd.*, 15 janvier 1935.

(20) CHABANIER, LOBO-ONELL, GAUME et Mlle LÉLU, *Presse méd.*, an. XLII, n° 80, p. 1568. — CHABANIER, LOBO-ONELL, GAUME et Mlle LÉLU, *Soc. fr. urol.*, 19 février 1934.

(21) MINET et PATOIR, *Progrès médical*, 16 décembre 1933, p. 2217.

(22) CHABANIER LOBO-ONELL et GAUME, *XXXIVe Congrès f. d'urologie*, Paris, 8 octobre 1934.

(23) SAVY, THIERS et BOYER, *J. méd. Lyon*, t. XVI, n° 367, p. 263, 20 avril 1935.

(24) DEMANT, *Lekarca Wojskowego*, nos 11 et 12, 1933.

(25) FONTAINE et BILGER, *Gaz. hôp.*, an CVII, n° 65, p. 1165, 15 août 1934. — FONTAINE BAUER et KUNLIN, *Gaz. hôp.*, an CVII, n° 61, p. 1101, 1er août 1934.

(26) ADSON et BROWN, *J. A. M. A.*, vol. CII, n° 14, p. 1115, 7 avril 1934.

L'AZOTÉMIE DES DIPHTÉRIES MALIGNES

PAR

le Dr Joseph CHALIER
Agrégé,
Médecin des hôpitaux
(Lyon).

Question neuve, totalement méconnue jusqu'à mes recherches, dont les premières remontent à 1925.

Dans ses remarquables *Leçons cliniques sur la diphtérie*, qui restent comme le bréviaire des médecins qui s'intéressent particulièrement à cette maladie, M. Marfan souligne bien l'existence fréquente des lésions rénales, mais il ne dit rien de l'azotémie.

Ce mot ne figure pas non plus dans le grand et bel article de MM. Aviragnet, Weill-Hallé et P.-L. Marie, qui écrivent : « l'absence presque constante du syndrome urémique est également très caractéristique ».

En 1925, j'observai un adolescent de quinze ans, qui entrait dans mon service au cinquième jour d'une angine maligne, avec une très grosse albuminurie. Trois jours plus tard, l'anurie devint à peu près complète (20 centimètres cubes) et le malade se plaignit de vives douleurs lombaires. A la suite de l'application de ventouses scarifiées, on obtint le lendemain une meilleure diurèse (un demi-litre), avec une élimination satisfaisante des chlorures et de l'urée, à des taux de concentration bien plus élevés que la normale, mais avec une très forte albuminurie (18 grammes au litre). Mais certains symptômes, et notamment une somnolence marquée et une asthénie considérable, nous firent rechercher l'azotémie : l'urée sanguine s'élevait à 2gr,61 p. 1 000. Le lendemain, avec un taux semblable d'urine, elle s'élevait à 3gr,41 ; et le surlendemain, malgré une bonne diurèse de 1 500 centimètres cubes, elle atteignait 3gr,70. Une amélioration passagère paraît se dessiner avec une forte rétrocession de l'albumine (1gr,50), et même de l'urée sanguine (2gr,20 puis 1gr,36, alors que le malade depuis dix jours n'avait plus aucune alimentation azotée, étant traité par du sérum glucosé, et ingérant seulement de l'eau lactosée, de la gelée de fruits et du beurre). Mais la somnolence, l'anorexie, l'apathie, l'asthénie sont des plus notables, des vomissements surviennent, la pâleur s'accentue et le malade meurt subitement.

Il n'était pas inutile de rappeler cette observation, qui figure dans la thèse de mon élève Mollon (Lyon, 1924-25), car, à dater de ce jour, chez tous les sujets atteints de diphtérie maligne l'azotémie fut systématiquement recherchée et étudiée souvent dans son évolution ; et toutes les fois que cela fut possible, des examens histologiques précis portèrent sur les principaux viscères et notamment sur les reins.

Dans de multiples publications, je me suis attaché à l'étude de l'azotémie diphtérique, et tout particulièrement, dans les premières années, avec mon élève Brochier dont la thèse (Lyon, 1926-27) renferme 22 cas de diphtérie maligne avec dosage d'urée dans le sang ; il nous fut possible de montrer l'importance capitale, pour le pronostic, de l'azotémie, et de formuler cette *loi* que *l'azotémie comporte une signification fatale lorsqu'elle atteint ou dépasse un gramme.*

D'autres recherches faites notamment avec Levrat, R. Froment, Roman-Monnier, avec Rousset, avec Samari, et tout récemment Castillon (Thèse Lyon, 1935) ont apporté une confirmation, basée sur une plus grande échelle, à nos premiers travaux.

***

La **traduction clinique de l'azotémie diphtérique** est souvent difficile à dégager parmi les symptômes que présente le sujet atteint de diphtérie maligne.

C'est la raison, sans doute, pour laquelle on ne l'avait pas mise en évidence avant nous.

Prochazka est fondé à faire remarquer que les signes primordiaux de l'urémie font défaut généralement, tels le coma, la dyspnée toxique, les convulsions typiques.

Néanmoins, une analyse minutieuse permet de reconnaître à l'ordinaire plusieurs des principaux symptômes que F. Widal et ses élèves ont rapportés au syndrome azotémique des néphrites chroniques. Qu'il s'agisse d'une diphtérie maligne en pleine évolution locale, ou que l'on ait affaire au syndrome malin secondaire de Marfan, on décèle le plus souvent maints stigmates cliniques de l'azotémie.

Tel est le cas de l'*inappétence* ; il faut se garder de conclure trop aisément à de la dysphagie, lorsque l'enfant refuse de s'alimenter ; et quand la gorge est totalement nettoyée, et n'est plus douloureuse, le diagnostic devient facile.

Les *vomissements* relèvent le plus souvent de l'azotémie, particulièrement lorsqu'ils se répètent pendant quelques jours. M. Marfan a bien marqué leur valeur pour le pronostic. Mais cette manifestation digestive d'azotémie n'a pas la fréquence de l'anorexie.

Exceptionnelles sont la diarrhée et la sialorrhée.

A ces troubles digestifs, et notamment à l'anorexie, on pourrait rattacher l'*amaigrissement* des malades. En fait, l'apport alimentaire insuffisant est à lui seul incapable d'expliquer cette fonte musculaire brutale qui dans bien des cas et d'un jour à l'autre frappe l'observateur. Nous pensons qu'il s'agit avant tout d'une destruction tissulaire par autophagie, susceptible d'entraîner une formation excessive d'urée, que le rein malade ne parvient pas à éliminer complètement.

A l'azotémie on doit rattacher la *somnolence*. On notera tous les degrés, depuis l'apathie, l'indifférence, l'immobilité, le sommeil plus ou moins accentué, jusqu'à l'état bien plus rare, et beaucoup plus toxique, voisin du tuphos et du coma avec, parfois, du myosis.

Certains malades — mais il s'agit là de faits plus exceptionnels — offrent des *phases d'excitation ou d'agitation* nocturne contrastant avec la somnolence diurne. Nous avons rapporté des cas de convulsions vraies, analogues à celles de l'urémie classique, mais, quel que soit le caractère de l'agitation terminale, qu'elle revête ou non le type convulsif, son apparition est d'un mauvais pronostic presque immédiat.

Signalons aussi la possibilité de phénomènes respiratoires : pauses, Cheyne-Stokes, d'origine toxique.

La *pâleur*, phénomène classique dans l'azotémie chronique, se rencontre volontiers. Sans doute les lésions surrénaliennes en ont-elles le plus souvent la responsabilité, sinon totale, du moins majeure. Toutefois nous possédons plusieurs observations où ce symptôme existait malgré l'intégrité des surrénales. Et pareille constatation a été faite pour l'*asthénie*, également signalée par Widal dans son syndrome azotémique.

Le *syndrome urinaire* avec les modifications de la diurèse, l'albuminurie, les hématuries microscopiques, la cylindrurie granulo-épithéliale, n'a pas pour cause l'azotémie, mais contribue à établir l'atteinte rénale.

***

L'azotémie a une grande valeur pour le diagnostic et surtout le pronostic. — Témoin révélateur de l'insuffisance rénale, l'azotémie, si souvent constatée, établit la fréquence de la néphrite diphtérique que l'on avait méconnue sur le terrain clinique jusqu'à nos travaux. Elle montre indiscutablement la part active du rein, niée ou plutôt ignorée par la plupart des auteurs, dans le syndrome si complexe de la malignité diphtérique.

Mais surtout elle nous fixe sur le degré d'intensité de l'intoxication. L'examen local conduit seulement au diagnostic de diphtérie maligne. L'azotémie fait le point réel des lésions rénales et permet d'étayer un pronostic.

Nous donnerons, vers la fin de cet article, nos résultats globaux, et les conclusions qui s'en dégagent.

Mais il nous paraît préférable d'exposer d'abord les constatations faites par d'autres auteurs que nos recherches ont engagés à étudier la question.

Pendant quelques années ce fut le silence. Puis, dans son excellent *Manuel de la diphtérie*, le professeur Lereboullet voulut bien signaler nos travaux, tout en faisant les plus expresses réserves sur nos conclusions ; et il les renouvelait en 1931 dans un important mémoire sur la fonction rénale dans la diphtérie qu'il publiait dans les *Annales de médecine*, avec ses élèves Gournay et Donato. Et cependant la lecture de ses observations de diphtérie maligne démontre avec quelle fréquence il existait une azotémie notable. Nous espérons qu'à la lumière des observations très nombreuses, françaises et étrangères, parues depuis, et dont nous allons faire état, il voudra bien admettre la valeur de nos notations.

Déjà, à Bordeaux, le professeur Cruchet avait, dans un cas, confirmé nos assertions.

En septembre 1929, dans la *Gazette médicale tchèque*, M. J. Prochazka publie un important travail où il écrit : « Dans notre clinique, depuis octobre 1928 jusqu'en mars 1929, nous avons prêté une attention toute particulière aux modifications de l'urée sanguine dans les diphtéries malignes. Nous voulions nous rendre compte de l'exactitude des observations des auteurs lyonnais, et voir dans quelle limite l'azotémie peut servir à fixer un pronostic... Nos observations nous ont montré que les diphtéries malignes s'accompagnent réellement d'une augmentation très sensible de l'azotémie... Les cas dans lesquels l'azotémie était inférieure à $0^{gr},40$ p. 1 000 se sont terminés presque tous par la guérison... Par contre, lorsque l'azotémie est comprise entre les limites de $0^{gr},40$ et $0^{gr},50$, nous observons déjà une mortalité appréciable et le pronostic est très incertain. Une augmentation de l'urée sanguine étant toujours à craindre, il est impossible pour cette raison de conclure définitivement et de poser un pronostic ferme sur un seul examen... Les cas enfin où l'azotémie est supérieure à $0^{gr},50$ sont, d'après nos observations, presque tous mortels. Un malade seulement sur 19 a fini par guérir avec un taux uréique de $0^{gr},56$; tous les autres sont morts. L'urée sanguine augmente alors de plus en plus

et atteint parfois des chiffres énormes ; nous avons noté une fois 2^{gr},30. Dans un cas seulement, nous avons pu observer un jour avant la mort une légère diminution de son taux, alors qu'auparavant il ne cessait d'augmenter... Nous ne pouvons consentir à l'idée de Lereboullet d'après laquelle l'augmentation de l'urée sanguine serait simplement un phénomène accidentel ; c'est au contraire un phénomène vrai et sincère. Chez nous, ainsi que chez les auteurs lyonnais, l'augmentation de l'urée sanguine a toujours marqué la mort, sauf quelques rares exceptions. »

Plus tard, dans une communication à la *Société médicale des hôpitaux de Paris* (mai 1930), Prochazka émet une conclusion analogue et écrit : « Le dosage de l'azote résiduel (le sens de ce terme pour l'auteur tchèque signifie azote total, les albumines du sérum éliminées) apporte un appoint sérieux au pronostic d'un cas de diphtérie, et mériterait, en raison de sa simplicité, d'entrer dans la pratique. »

Dans une discussion à la *Société de pédiatrie* (janvier 1930) M. Guillemot signale que dans deux cas d'angine diphtérique mortelle, où il fit doser l'urée, il releva une azotémie prononcée, conformément à nos observations.

En la même société, en février 1932, MM. Lesné, Zizine et Briskas déclarent que les diphtéries hypertoxiques comportent « un syndrome humoral qui se caractérise par l'azotémie et l'hypocholestérinémie et auquel il faut ajouter la diminution du phosphore inorganique du sang ».

Andrieu et Passa, à la *Société de médecine militaire française* de juin 1933, communiquent une observation de diphtérie maligne mortelle et font remarquer que « l'atteinte rénale a pris la forme habituelle d'insuffisance rénale avec azotémie... Ayant observé une azotémie de 1^{gr},50 et de 1^{gr},40, nous n'avons pas manqué, malgré une sédation générale et locale très nette, de craindre une évolution fatale ».

Plusieurs auteurs marseillais apportent à notre doctrine l'appui de leurs observations. En 1929 et 1930 à la *Société de pédiatrie*, MM. Cassoute, Perrimond et Zuccoli signalent aussi la fréquence de la rétention azotée ; ils insistent sur la nécessité de pratiquer des azotémies échelonnées, les variations du taux de l'urée sanguine permettant de juger plus rapidement que les signes cliniques de l'issue de la maladie. C'est ainsi qu'une progression constante de la rétention indique une terminaison fatale, alors qu'une diminution permet de prévoir la guérison.

A la clinique du professeur Cassoute, M. Poinso a dosé l'urée dans 29 cas de diphtérie maligne (*Le Sang*, 1935). « Chez 16 malades, le taux de l'azotémie atteignait ou dépassait 1 gramme ; cette notion confirme donc les travaux de Chalier et Brochier ; mais les 13 malades qui restent, dont 8 sont morts rapidement avec les signes classiques d'extrême intoxication, avaient un taux d'urée sanguine inférieur à 1 gramme. La loi de Chalier mérite donc quelques restrictions : si la signification pronostique de l'azotémie est exacte, lorsque celle-ci dépasse 1 gramme, il n'en est pas moins vrai qu'on observe un certain nombre de diphtéries malignes mortelles avec une azotémie peu élevée. Ces faits ont d'ailleurs été signalés par Chalier et ses collaborateurs. »

Nous arrivons maintenant aux travaux particulièrement intéressants de M. H. Grenet, qui en février 1932, dans *Clinique et Laboratoire*, signalait nos recherches et les confirmait ainsi : « Dans nos cas de diphtérie maligne mortelle, chaque fois que l'urée sanguine a été dosée, on l'a trouvée supérieure à un gramme ; il semble bien qu'il y ait là un facteur pronostique de haute importance. » Cette question a depuis préoccupé le distingué médecin parisien et il a inspiré la thèse très intéressante et très documentée de son élève, M. Marcel Grenet (Paris, 1934). De ce travail, consacré à l'étude du rein et des fonctions rénales au cours de la diphtérie, nous retiendrons seulement ce qui a trait à l'azotémie dans les formes malignes de la diphtérie.

Dans les cas avec mort dans les quinze premiers jours, l'azotémie était treize fois supérieure ou égale à 1 gramme ; neuf fois comprise entre 0^{gr},50 et 1 gramme ; deux fois elle a été inférieure à 0^{gr},50.

Dans la plupart des cas avec mort entre le quinzième et le trentième jour (il n'est pas indiqué de pourcentage), « le taux de l'urée sanguine était très élevé au début, dépassant 1 gramme. Dans les jours qui suivent, il est fréquent de la voir baisser et ne pas augmenter sensiblement au moment de l'apparition du syndrome secondaire ».

Quant aux formes malignes communes de la diphtérie évoluant vers la guérison, « très souvent l'urée sanguine est inférieure à 0^{gr},50, pour redescendre ensuite, soit progressivement, soit assez rapidement ». M. Grenet signale trois observations de guérison avec un taux d'urée sanguine dépassant 1 gramme.

On sait que M. H. Grenet a eu le mérite de décrire, dans la thèse de son élève Mézard (Paris, 1933), le « syndrome du cinquantième jour » qui groupe les accidents survenant après le trentième jour : « ils sont caractérisés par une reprise des accidents d'intoxication générale et sont, presque

toujours, associés à des paralysies généralisées, mais leur évolution est indépendante de l'évolution de ces paralysies ». Dans ces cas, si le malade atteint le cinquante-deuxième jour, il est guéri. Or il peut se trouver des observations où l'azotémie fut élevée et qui guérissent ; on ne saurait baser son pronostic à cette période sur le chiffre de l'azotémie.

En conclusion, M. Grenet écrit : « Le taux de l'azotémie ne présente pas une valeur pronostique abolue. On portera cependant un pronostic sévère lorsqu'elle dépasse 1 gramme, réserve faite au sujet des azotémies observées au cours des syndromes tardifs. »

On trouvera dans les thèses récentes (Paris, 1932) de M. Lavit et de Mlle Landowski de nombreuses observations de diphtérie maligne recueillies dans le service de M. Darré.

Mlle Landowski signale l'augmentation presque constante de l'urée sanguine dans les formes sévères ou malignes de la diphtérie. Néanmoins elle considère qu'il est difficile de se baser pour le pronostic sur le taux de l'urée, car le pronostic sera variable selon la cause de l'hyperazotémie. Que l'on s'efforce à préciser la cause de l'augmentation du taux de l'urée c'est bien, mais c'est compliquer le problème du pronostic. Au surplus, dans les 56 observations publiées par Mlle Landowski, on relève 22 cas avec une azotémie dépassant 1 gramme et dont 17 furent mortels, soit une proportion de 77,27 p. 100. Ce pourcentage, bien qu'inférieur à ceux de MM. Prochazka, Grenet, Gonzalez et au nôtre, n'en confirme pas moins la valeur pronostique de l'azotémie. Nous nous élevons aussi contre l'idée qu'une forte cylindrurie, en faveur d'une néphrite aiguë, rendrait le pronostic impossible ; nous avons au contraire montré que l'association à une hyperazotémie d'une cylindrurie marquée comportait presque toujours un pronostic fatal.

En janvier 1933, Gonzalez a fait paraître dans *Semana medica* les résultats d'une vaste enquête sur le taux de l'urée sanguine dans la diphtérie. Sur un total de 276 malades, auxquels a été pratiquée la recherche de l'urée sanguine, 50 sont morts, parmi lesquels 40, soit 80 p. 100, avaient un taux d'urée supérieur à 50 centigrammes. L'auteur en déduit que l'immense majorité des malades qui meurent de diphtérie le font avec un taux uréique élevé, atteignant parfois des chiffres extraordinaires (6gr,20 dans un cas), et que cette élévation d'urée est l'apanage presque exclusif des formes malignes.

Ses 84 observations de diphtérie maligne se répartissent ainsi :

28 cas avec une azotémie inférieure à 0gr,50 (23 guérisons, 5 décès) ;

27 cas avec une azotémie comprise entre 0gr,50 et 1 gramme (11 guérisons, 16 décès) ;

29 avec une azotémie supérieure à 1 gramme (5 guérisons, 24 décès).

L'auteur argentin tire de ses observations la conclusion que « l'hyperazotémie est l'apanage des diphtéries malignes et qu'elle est un élément de plus de pronostic, mais non exclusif ; qu'il est de règle que les diphtéries malignes avec azotémie élevée se terminent par la mort des malades ; que diphtérie maligne ne signifie pas hyperazotémie, car un pourcentage considérable de cas mortels possède une teneur uréique qui demeure dans les limites normales. Il existe des formes graves et aussi submalignes qui guérissent malgré une azotémie élevée. Nous croyons que d'autres facteurs occupent une place prépondérante dans la terminaison fatale des diphtéries malignes ».

De ces propositions de Gonzalez plusieurs nous paraissent acceptables et viennent confirmer nos constatations. Nous nous demandons toutefois, vu le pourcentage des décès 53,57 p. 100 tandis qu'il s'élève dans notre statistique à 79,85 p. 100, si certaines diphtéries, que nous qualifions simplement de sévères, n'ont pas été par Gonzalez considérées comme malignes.

D'autre part, il n'est pas juste de dire qu'il y a un pourcentage élevé de cas mortels avec une azotémie normale, puisque dans la statistique même de Gonzalez nous relevons seulement 5 cas avec teneur uréique inférieure à 0gr,50, soit 11 p. 100.

***

L'exposé analytique qui précède des principaux travaux sur l'azotémie diphtérique suggérés par nos recherches, établit d'une manière générale le bien fondé de nos conclusions premières.

Ma **statistique personnelle** a été établie tout récemment par mon élève Castillon (Thèse Lyon, mars 1935). Sur 134 cas de diphtéries malignes — et nous n'avons retenu comme telles que les observations incontestables de par l'intensité des manifestations bucco-pharyngées et ganglionnaires — il y eut 107 décès, soit 79,85 p. 100.

Dans 20 cas l'urée sanguine était inférieure à 0gr,50 ; il survint 9 guérisons ; le pourcentage des décès fut de 55 p. 100.

30 observations comportent un taux d'urée allant de 0gr,50 à 1 gramme ; 10 guérisons seulement ; le pourcentage des décès s'élève à 66 p. 100.

84 fois l'urée atteignait et dépassait 1 gramme, et sur ce nombre élevé de malades, 7 seulement

guérirent, ce qui donne une léthalité de 90 p. 100.

J'avais, lors de mes premières recherches avec Brochier, formulé la loi suivante : « Une azotémie élevée dépassant 0gr,90 à 1 gramme entraîne toujours un pronostic fatal, et c'est à titre exceptionnel que nous admettons la possibilité de la guérison, dès que le taux de l'urée dépasse 0gr,50. » Une plus longue connaissance de la question m'a montré que cette loi était formulée d'une manière trop rigoureuse ; des exceptions existent ; mais, d'une façon générale, l'aphorisme initial reste exact et l'on peut dire : *Lorsque dans une diphtérie maligne le taux de l'urée atteint ou dépasse 1 gramme, surtout à deux examens succesifs, le pronostic est presque à coup sûr fatal.*

Il faut d'autre part tenir compte de la *cylindrurie* épithéliale et granuleuse, ce qui ajoute sa note de gravité au pronostic, lorsqu'elle est importante et s'associe à l'azotémie. C'est ainsi que dans les 7 exeptions signalées plus haut de guérison, malgré un taux d'urée à un gramme ou au delà, la cylindrurie était des plus modeste, parfois transitoire. Si bien qu'en somme le pronostic des diphtéries malignes tire surtout sa valeur de l'association : azotémie dépassant un gramme et cylindrurie marquée ; le pourcentage des guérisons est alors insignifiant.

Cela ne veut pas dire qu'une diphtérie maligne sans rétention azotée, ou avec rétention azotée modeste, guérisse habituellement ; il y a seulement augmentation dans les chances de guérison.

Nous n'avons jamais dit que la mort dans la diphtérie relevait exclusivement du rein. Nos recherches anatomo-cliniques aboutissent à cette constatation que *la mort dans la malignité diphtérique est l'œuvre d'une intoxication presque toujours pluri-viscérale qui frappe le rein avec une particulière élection* ; par ordre de fréquence et d'importance des organes touchés, il convient de mettre au premier plan les reins, puis les surrénales, enfin le cœur. Il est hors de doute que dans certains cas le bulbe et même le foie jouent un rôle important dans l'évolution fatale.

L'intoxication diphtérique — et je l'ai dit bien des fois — est sans doute un complexe, mais où il faut savoir démêler, parfois avec facilité, d'autres fois avec plus de difficultés, la participation habituelle et le plus souvent prédominante du rein, qui apparaîtra toujours nette à qui veut et sait la rechercher, avec la signature fréquente de l'azotémie.

Et du point de vue pratique, c'est avant tout grâce à l'atteinte rénale que l'on pourra porter un pronostic plus ou moins sévère, en se fondant sur le degré de l'azotémie associée à la cylindrurie.

***

Il n'est pas dans notre intention d'insister sur des considérations thérapeutiques. Quelques mots à cet égard peuvent toutefois ne pas être inutiles.

Une erreur grossière est à éviter : à savoir, de se limiter à de petites doses de sérum dans la cure des angines diphtériques malignes.

Une telle conduite trouve une apparence de justification dans le fait que l'introduction dans l'organisme de quantités importantes d'albumines étrangères est susceptible d'une répercussion défavorable sur le rein.

Mais on ne doit pas aller trop loin dans cette voie. On sait combien énormes sont souvent les doses de sérum antitétanique ou de sérum antiméningococcique utilisées contre les maladies qui en sont justiciables, et cela sans souffrance du rein.

Et puis, n'oublions pas que les lésions rénales, dans la diphtérie, sont essentiellement l'œuvre de la toxine löfflérienne ; les travaux expérimentaux de Roux et Martin sont là pour l'affirmer et le démontrer d'une manière irrécusable.

Ne risquons pas, par un excès de timidité, d'annuler les chances que peut avoir une diphtérie maligne de guérir. Et *recourons sans hésiter aux doses élevées de sérum.*

Le *traitement particulier à l'azotémie* consiste avant tout dans le régime ; il convient pendant quelques jours de supprimer totalement ou pres que tout apport azoté ; on fera prendre des bouillies à l'eau, des purées de pommes de terre, des gelées ou des marmelades de fruits, du beurre frais.

Les boissons sucrées abondantes, l'eau lactosée à 40 p. 1 000, les lavements glucosés goutte à goutte, le sérum glucosé en injection sous-cutanée rendent des services.

Il est des cas où l'on peut recommander des émissions sanguines à la région lombaire.

Parfois une injection intraveineuse de sérum glucosé hypertonique aura quelque utilité.

On aura soin, au surplus, de ne pas oublier que l'atteinte simultanée fréquente des surrénales, et non exceptionnelle du cœur, motive certaines médications appropriées.

NÉPHRITES DE LA TRANSFUSION

PAR

A. TZANCK et R. MOLINE

Le nombre des observations de néphrites de la transfusion sanguine, actuellement publiées, est suffisamment grand pour qu'on en fasse une étude d'ensemble.

Leur aspect clinique, leurs caractères physiopathologiques, certaines conditions de leur apparition les rapprochent d'une manière remarquable des néphrites chimiques aiguës. Elles soulèvent d'ailleurs les mêmes problèmes biologiques que ces dernières.

Dans l'ordre thérapeutique, des moyens nouveaux nombreux méritent d'être étudiés. Aucun ne donne des résultats réguliers et sûrs. Par contre, les conditions étiologiques qui commandent l'apparition de ces néphrites sont telles qu'il est possible d'édicter des règles prophylactiques sévères et qu'on peut envisager la disparition complète de ces néphrites à l'exception de quelques cas, très rares, et présentant d'ailleurs un intérêt tout spécial.

Historique.

Ces néphrites furent observées dès les premières tentatives de transfusion. En 1667, quand Denys essaya d'injecter du sang dans le torrent circulatoire, il signala des accidents rénaux ou du moins urinaires.

Ils contribuèrent à faire interdire la méthode par le Parlement.

On sait que des tentatives sérieuses ne furent reprises qu'au XIXe siècle. A leur occasion, tous les auteurs signalèrent ou décrivirent des accidents rénaux. Signalés d'une manière quasi constante dans les transfusions de sang animal (Cruchet) [4], ils apparaissent encore fréquemment après la transfusion de sang d'homme à l'homme. Ils sont signalés à peu près par tous les auteurs (Crile, etc.) qui s'intéressent alors à la transfusion. Puis leur nombre diminue avec la découverte de la notion de compatibilité sanguine. Néanmoins, en 1931, Bordley publie un travail d'ensemble sur les accidents de la transfusion sanguine « avec suppression de la diurèse et urémie ».

En 1933, R. Liège et Mlle A. Herr dans les *Annales de la médecine* étudient les néphropathies graves post-transfusionnelles. Mlle Herr [10], la même année, consacre sa thèse au même sujet.

***

L'interprétation des phénomènes suivait une évolution analogue. D'abord confondus avec les fautes de technique, ce n'est qu'au XIXe siècle que les accidents rénaux sont attribués à l'action propre du sang injecté (Landois, Cruchet) et considérés par les auteurs comme toxiques. Nous verrons qu'une interprétation toute différente peut être donnée.

L'histoire de la prophylaxie de ces accidents présente une étape importante, marquée par les travaux de Camus et Pagniez qui découvrirent l'iso-agglutination, puis de Landsteiner (1901) qui donna au phénomène sa valeur physiologique. La notion d'incompatibilité résultant de ces travaux favorisa l'essor de la transfusion sanguine, quoique ces accidents fussent encore observés de temps à autre.

Ils furent alors attribués par beaucoup d'auteurs à des changements de groupes.

En 1933 et 1934, faisant une étude critique des observations publiées et de celles que nous avions suivies personnellement, nous publiions à la Société médicale des hôpitaux de Paris [21-23] et à la Société d'hématologie [20] différentes notes où nous nous efforcions de montrer la valeur prophylactique d'une détermination certaine des groupes sanguins, le danger des déterminations hâtives et le danger de certaines épreuves directes.

D'autre part, à partir de 1932, A. Filatov [8], Hesse et Filatov [10] en Russie, Rosario Grasso [9] en Italie, s'attachaient à l'étude du problème thérapeutique posé par ces néphrites. Nous verrons que certaines recherches, toutes récentes, sur les néphrites expérimentales, de Léon Binet et J. Marek, doivent, dans cet ordre d'idées, être également prises en considération.

Clinique.

Ces néphrites constituent le plus important des accidents rénaux de la transfusion sanguine [1, 10, 17, 18, 24]. Nous verrons, et c'est un fait essentiel, que leur étiologie est dominée par la notion d'incompatibilité sanguine. Leur évolution se fait en huit à quinze jours, rarement plus. Leur terminaison est souvent fatale.

Cliniquement, on peut distinguer dans l'évolution de la néphrite transfusionnelle quatre phases :

1° Une période d'alarme, période de signes subjectifs en général extrêmement précoce mais inconstante, qui dans les cas favorables permet

d'interrompre la transfusion à un moment où la dose de sang transfusé est encore minime. Ces signes ne sont pas une certitude de complication rénale.

2° Une période anurique ou oligurique qui peut durer plusieurs jours, pendant lesquels on ne retire de la vessie que la quantité d'urine juste suffisante pour faire la preuve anatomique de la néphrite.

3° Une période inconstante de crise hydrique au cours de laquelle l'élimination de l'eau par le rein peut se faire d'une manière assez importante.

4° Une période terminale :

soit que, à l'élimination hydrique s'ajoute une élimination chlorurée et azotée importante, la néphrite évolue alors vers la guérison avec ou sans séquelles ;

soit que le pouvoir de concentration maximum du rein reste extrêmement bas. L'évolution se fait alors rapidement vers la mort dans un syndrome d'azotémie rapidement croissante. Soulignons dès maintenant l'analogie incontestable qui existe entre une telle néphrite et certaines néphrites chimiques.

1° Période de début. — Le début est en général soudain. C'est au cours de la transfusion, souvent même alors qu'on n'a transfusé que 20 à 30 centimètres cubes, qu'apparaissent les premiers symptômes : le visage du malade se recolore, parfois prématurément, mais déjà il est angoissé, il se plaint de céphalée, d'une douleur lombaire pulsatile très vive (1), parfois il vomit.

Dans certains cas, le malade présente de la dyspnée ou se plaint d'étouffement. Dans d'autres cas, on observe un frisson plus ou moins violent. La congestion de la face n'est pas une règle ; dans certains cas, le malade pâlit, puis se cyanose, cependant que le pouls s'accélère et que la tension baisse. On sait que ce dernier fait a été retrouvé expérimentalement. L'élévation thermique à 39-40 est fréquemment signalée par les auteurs, elle s'observe surtout dans les transfusions déjà importantes.

Ceci nous amène à discuter du moment d'apparition de ces réactions initiales. Certes, dans la plupart des cas elles sont précoces et surviennent pour de petites doses de sang ; mais les exceptions sont très nombreuses et dans de multiples observations la réaction n'a été observée qu'après la terminaison d'une transfusion de 200, 300 centimètres cubes et plus. On ne saurait trop insister sur ce point. Mieux encore, dans quelques cas, la réaction initiale a pu manquer complètement. *Une règle absolue demeure :* **toutes précautions sur la compatibilité des sangs [13] étant prises,** *la transfusion sanguine sera commencée très lentement et il sera tenu compte de tout malaise.*

Nous avons insisté sur l'importance du caractère subjectif de la plupart des phénomènes que nous venons de décrire. Or, il existe toute une série de cas dans lesquels on ne sera pas mis à même d'en tenir compte ; tels sont ceux dans lesquels le malade est endormi, voire dans le coma, ou ceux où la pusillanimité ou le jeune âge du malade rendent extrêmement difficile l'interprétation des réactions observées ; ces signes subjectifs perdent ainsi toute valeur d'alarme.

Quelle que soit la violence des symptômes subjectifs au début, ces phénomènes s'amendent rapidement et cette première période du syndrome se termine parfois par une rémission marquée, telle que l'on peut croire qu'après cette alerte le malade va bénéficier normalement de la transfusion qui lui a été faite.

2° Période d'anurie ou de grande oligurie (période d'état ou des signes urinaires). — Celle-ci débute au bout d'un temps rarement inférieur à six heures et rarement supérieur à vingt-quatre heures.

Le début de cette période est marqué parfois par l'apparition d'une hématurie, plus souvent c'est parce que le malade n'a émis aucune urine qu'on se décide à le sonder. On recueille ainsi quelques centimètres cubes d'urine qui renferme :

a. de l'albumine ;

b. de l'hémoglobine ;

c. des globules rouges plus ou moins altérés ;

d. de l'urée en quantité franchement diminuée ;

e. des chlorures en quantité également diminuée ;

f. des cylindres granuleux qui signent la néphrite.

Rien n'est plus variable que l'évolution de la diurèse à cette période. Dans certains cas, on observe un état presque complètement anurique qui se maintient d'une manière fixe ; dans d'autres cas, au troisième ou quatrième jour, une ébauche de crise urinaire s'amorce et le malade émet spontanément 400 ou 500 centimètres cubes d'une

(1) On évitera avec le plus grand soin de prescrire de la morphine dans les heures qui précèdent une transfusion, elle peut en effet masquer les douleurs lombaires dont nous avons vu la valeur comme signal d'alarme dans les accidents de la transfusion. Si ces douleurs se produisent après la transfusion et qu'elles sont assez vives, on pourra alors avoir recours à une injection de morphine. Si l'on vient à redouter l'apparition d'une néphrite, on s'efforcera là encore d'éviter l'emploi de la morphine dont on connaît l'action empêchante sur la fonction rénale.

urine pauvre en chlorures et en urée. Le lendemain, d'ailleurs, l'oligurie s'est accrue ou l'anurie s'est réinstallée. Plus souvent, le taux de la diurèse s'établit et se maintient à 200 ou 300 centimètres cubes d'une urine très pauvre en urée et en chlorures. Enfin, on voit parfois la diurèse s'accroître progressivement, mais lentement et, au début, seulement aux dépens de la quantité d'eau éliminée. A ce moment de la maladie et abstraction faite de l'affection pour laquelle on avait décidé de faire la transfusion, l'état général du malade est souvent bon. Il a peu de signes subjectifs qui se traduisent en général par de l'inappétence, ou quelques vomissements. Il n'y a aucun phénomène douloureux. Objectivement, son pouls est normal, sa tension est normale et pendant plusieurs jours ce malade va supporter facilement l'absence de sécrétion urinaire.

Si, au cours de cette période, on fait des examens en série du sang [1], on y constate une augmentation régulièrement progressive de l'azotémie et une baisse assez constante de la réserve alcaline traduisant l'acidose de ces malades (Witts [24], Daniel). Les variations des chlorures sont moins nettes. Ces stigmates humoraux sont analogues à ceux qui ont été mis en évidence dans les néphrites expérimentales du nitrate d'urane. Il est rare que la période que nous venons de décrire dure plus d'une dizaine de jours.

3° **Crise hydrique.** — Cette période est inconstante. Lorsqu'elle existe, elle se manifeste par l'élimination spontanée d'une quantité abondante d'urine claire, cette abondance est relative ; néanmoins, les cas où le chiffre des urines est de 1 800 centimètres cubes par vingt-quatre heures et plus ne sont pas rares. C'est à ce moment qu'il est essentiel de tenir compte des signes humoraux pour porter un pronostic sur l'évolution de la néphrite. En effet, ces urines restent pauvres en urée et en chlorures, et le taux de l'azote sanguin reste très élevé. C'est donc une amélioration apparente, et si la composition de ces urines ne se modifie pas rapidement, il faut considérer que le pronostic reste très grave.

Il ne faudrait cependant pas conclure d'une élévation progressive de l'azote sanguin, alors que la diurèse réapparaît, que le pronostic est certainement défavorable ; le chiffre d'urée sanguine peut baisser avec un retard appréciable sur la réapparition de la diurèse. Le dosage de l'urée urinaire devient donc à ce moment un élément de grande valeur clinique.

4° **Période de terminaison.** — La quatrième période de l'évolution de la néphrite survient dans un délai de dix à douze jours, quinze jours parfois, selon qu'il y a ou non des rémissions après le début de l'anurie. Cette période peut revêtir deux aspects tout différents, selon que le rein se remet à fonctionner, ou qu'il reste au contraire définitivement atteint. Si le fonctionnement rénal se rétablit, on assiste à une accentuation de la crise urinaire. L'urine augmente en quantité, atteignant un volume qui parfois dépasse 3 litres, et surtout, fait capital, se modifie dans sa composition chimique : elle renferme en quantité considérable de l'azote, du chlore, cependant que le poids du malade baisse notablement. Cette crise peut s'étaler sur plusieurs jours. Le plus souvent, le malade continue à éliminer pendant cette période des cylindres granuleux et hématiques ; parallèlement, l'urée du sang est revenue vers la normale, la réserve alcaline s'est reconstituée à 50, 55 volumes. C'est ainsi que ces malades entrent en convalescence, puis guérissent. Peut-on les considérer comme complètement guéris ? Il semble en effet qu'ils ne conservent aucun stigmate sanguin ou urinaire, et que la fonction rénale est récupérée intégralement ; du moins ne connaissons-nous pas de malades ayant conservé des séquelles. On ne peut toutefois affirmer que celles-ci n'existent jamais. Il est évident qu'il serait indiqué de faire chez de tels malades, après guérison apparente, une exploration fonctionnelle systématique du rein qui pourrait préciser ce point [15].

Dans d'autres cas, au contraire, la fonction rénale, gravement atteinte d'emblée, est définitivement compromise. Il s'agit presque toujours d'une transfusion de sang incompatible. La littérature nous en a donné de nombreuses observations. Dans ces cas, c'est précocement que les signes s'aggravent, parfois avant la fin de la première semaine de la néphrite. Le tableau d'urémie observé alors est banal, mais net. Les malades accusent toujours des signes digestifs. A l'inappétence succèdent les vomissements et la diarrhée, vomissements et diarrhée abondants, riches en urée et en chlorures. Il existe également des signes pulmonaires, dyspnée à type de Cheyne-Stokes, que certains auteurs rattachent directement à l'état d'acidose. Les signes cliniques les plus importants sont les signes nerveux ; ces malades présentent une torpeur caractéristique, progressive : d'abord abattement puis somnolence, puis coma coupé de mouvements spasmodiques, ou même de véritables crises convulsives.

Le coma progresse et la mort survient (deux fois sur trois environ) alors que celui-ci s'est établi depuis deux ou trois jours. On voit que dans de

telles formes qui sont, nous l'avons dit, les plus fréquentes, le tableau clinique est en tous points comparable à celui des néphrites chimiques. La durée totale de l'affection dépasse rarement vingt-cinq jours. La forme la plus typique peut présenter un certain nombre de signes associés sur lesquels nous reviendrons plus loin, dont les principaux sont l'ictère, qui reste léger, et les éruptions parfois urticariennes, parfois pétéchiales.

Formes cliniques.

A côté de la forme type que nous venons de décrire et qui représente certainement plus de 7 sur 10 des observations rencontrées dans la littérature, il existe un certain nombre de formes qui s'écartent plus ou moins de ce schéma. Dans certaines observations, peu nombreuses d'ailleurs, la néphrite s'accompagne d'œdèmes.

La forme hématurique est assez fréquemment rencontrée. On la sépare artificiellement de la forme type où l'on observe souvent, mais d'une manière discrète, des hématuries. On peut rapprocher de ces formes hématuriques l'hémoglobinurie post-transfusionnelle qui s'accompagne toujours d'albuminurie (Stieffel), d'autant plus que Joltrain, s'il n'a pas trouvé de cylindres granuleux, a trouvé, au cours de la crise hémoglobinurique, une augmentation légère de l'urée et de la constante d'Ambard, et une légère diminution de la réserve alcaline. Retenons enfin que cette hémoglobinurie paraît s'accompagner presque toujours d'érythème, d'urticaire, d'œdème fugace, de douleurs articulaires. Ainsi elle paraît présenter un caractère réactionnel particulièrement net, la part due au terrain paraît évidente (P.-E. Weill, Stieffel, Joltrain).

C'est dans des conditions voisines que le pronostic peut ne plus être conditionné par la néphrite elle-même, mais par une prédisposition du malade qui va provoquer l'apparition de symptômes hémorragiques (hémotrypsie). Sinon, ces formes symptomatiques ont une évolution et un pronostic comparables à ceux de la forme type.

Certaines formes, bien que néphrites authentiques, restent parmi les accidents bénins de la transfusion. On voit en effet le malade qui a pu présenter une douleur lombaire, faire, dans les heures qui suivent la transfusion, une anurie de durée variable, tantôt quelques heures, tantôt vingt-quatre ou trente-six heures. La nature néphritique de cette anurie est signée par l'examen du culot de centrifugation des quelques centimètres cubes d'urine que l'on peut trouver par sondage. Néanmoins, dans les cas que nous avons en vue, la diurèse se rétablit subitement et complètement, le rein élimine en abondance urée et chlorures. En quelques jours, on ne trouve plus trace dans les urines de l'accident observé. Ces anuries ont été qualifiées d'anuries réflexes. Nous croyons pouvoir refuser ce nom si l'on a voulu dire ainsi qu'il s'agissait d'une anurie sans lésion. Nous refusons encore ce mot si l'on veut dire que ces anuries sont des anuries nerveuses, puisque les expériences de Hesse et Filatov [10] permettent d'affirmer qu'il y a participation nerveuse dans toutes les manifestations rénales observées après les transfusions.

Il existe des formes graves des néphrites transfusionnelles. Ce sont précisément des formes anuriques, mais au lieu que la diurèse se rétablisse en quelques heures, l'anurie persiste, et surtout, au phénomène rénal s'ajoute précocement la dyspnée *sine materia*, des vomissements, de la diarrhée, de l'accélération du pouls, des défaillances cardiaques. Des manifestations de collapsus généralisé se produisent et s'aggravent, et la mort survient.

Une forme grave mérite d'être individualisée : c'est l'hépato-néphrite post-transfusionnelle. Dans celle-ci, à l'anurie ou à l'oligurie extrême s'ajoutent précocement des signes hépatiques dont le plus manifeste est l'ictère, d'ailleurs toujours peu foncé. La mort n'est pas fatale.

Toutes les formes de complications rénales de la transfusion peuvent s'accompagner : d'urticaire, d'érythème, d'œdème fugace, de douleurs articulaires, de purpura parfois hémorragique.

Ces signes ont en commun leur caractère fluxionnaire, mobile, transitoire, et l'absence totale de séquelles. Il convient d'insister sur le fait que ces signes se retrouvent dans les néphrites transfusionnelles comme dans les néphrites chimiques et comme dans les accidents de la chimiothérapie en général. Ils prennent ainsi une véritable signification pathogénique.

Étiologie.

Un point est acquis : la presque totalité des accidents rénaux de la transfusion sont consécutifs à l'injection de sangs incompatibles, que cette incompatibilité tienne à l'injection de sang d'une espèce différente ou, pour une même espèce, à une erreur de groupe.

Cependant il existe quelques faits, rarissimes il est vrai, où le sang injecté était parfaitement compatible, soit que la règle des groupes ait été

respectée, soit même que le donneur ait été du même groupe (1) que le receveur.

Or, dans un cas comme dans l'autre : sang incompatible, ce qui est la règle, sang compatible, ce qui est l'exception [6], les accidents observés sont, à la gravité près, en tous points superposables. Ce fait montre que, si du point de vue étiologique le rôle de l'incompatibilité sanguine domine de haut le problème, du point de vue pathogénique il n'y a peut-être pas de différence fondamentale entre les deux ordres de faits et même existe-t-il entre eux de nombreux points de contact.

Cette étiologie étant admise, les néphrites transfusionnelles posent deux ordres de problèmes :

Quelle est, d'une part, leur nature, ont-elles une situation nosologique spéciale ?

Quels sont, d'autre part, les moyens que l'on peut préconiser :

a. pour les éviter ;

b. pour les traiter si néanmoins elles surviennent.

Nature des néphrites transfusionnelles.

Elles s'apparentent aux néphrites chimiques:

1° par leur aspect clinique : dans la majorité des cas, il s'agit de néphrites anuriques, sèches, azotémiques, d'évolution progressive et souvent fatale en un délai qui est voisin de deux semaines;

2° par leur physiopathologie :

— leur évolution est en effet marquée d'une crise hydrique indépendante du rétablissement des autres fonctions rénales ;

— l'azotémie y est croissante et la baisse de la réserve alcaline progressive. Ce dernier fait paraît assez fréquent. Il est retrouvé constamment par les expérimentateurs dans les néphrites chimiques, et cliniquement c'est un symptôme important de la néphrite mercurielle par exemple (Rathery) [15] ;

— l'élément spasmodique paraît être l'élément initial de la néphrite transfusionnelle. C'est, pour Volhardt, un élément capital des glomérulonéphrites que réalisent habituellement les néphrites chimiques ;

— l'élément anatomique lui-même [12] serait identique dans les deux cas ; à vrai dire, nous manquons d'examens histologiques suffisants faits sur des pièces de biopsie.

D'autre part, les néphrites transfusionnelles s'écartent par bien des points des néphrites toxiques :

Il n'y a pas de relation simple entre la dose du sang injecté et l'importance de l'accident ; la dose de sang injecté ne commande la gravité de l'atteinte rénale que d'une manière secondaire : tantôt les accidents peuvent éclater pour une petite dose, tantôt ils n'éclatent que pour une forte dose de sang sûrement incompatible. Ce n'est qu'approximativement que l'on peut dire que les accidents les plus graves sont observés après l'injection de fortes doses.

Il n'y a pas de relation spécifique entre les signes de l'accident et la nature du corps injecté. La séméiologie est commune à bien des néphrites ; en dehors des anamnestiques, elle ne permettrait pas de faire le diagnostic de la cause des accidents. Elle est d'ailleurs variable selon les sujets pour une même quantité de sang injecté.

La néphrite transfusionnelle peut, semble-t-il, guérir sans séquelle chaque fois que la réaction qui lui a donné naissance n'est pas trop durable.

Enfin les néphrites transfusionnelles s'apparentent surtout à un groupe particulier des néphrites chimiques, celles que l'un de nous a individualisées sous le vocable de néphrite d'intolérance [16].

Elles ont pour équivalent fréquent l'hémoglobinurie post-transfusionnelle, dont le caractère réactionnel est bien établi.

Elles peuvent être accompagnées d'érythème, d'œdèmes fugaces, d'urticaire, d'arthralgies dont le caractère réactionnel est quasi évident.

Enfin nous tirons argument de la possibilité de néphrites succédant à la transfusion de sang sûrement compatible, voire de groupe identique et ayant les mêmes signes cliniques que les néphrites succédant à la transfusion de sang incompatible.

Les accidents rénaux des sangs compatibles et incompatibles n'étant séparés que par une diffé-

(1) SOUS-GROUPES. — Peut-on considérer actuellement le problème de la compatibilité des sangs comme résolu par la connaissance des quatre groupes sanguins classiques ? Tout porte à croire qu'il en est ainsi ; néanmoins, il existe à l'intérieur même des groupes tels qu'ils sont définis actuellement des subdivisions que l'on ne peut mettre en évidence que par des procédés assez précis et quelquefois fort lents de laboratoire. Ces subdivisions, les sous-groupes, peuvent être décelées en effet soit par le procédé maintenant classique de la saturation des agglutinines, soit par l'intermédiaire d'animaux que l'on sensibilise à des globules d'un type donné et dont le sérum devient ainsi capable de dépister les globules du même type. Déjà la nature particulière de ces moyens d'exploration montre que ces sous-groupes ont une valeur très différente de celle des groupes classiques. D'autre part, rien jusqu'à présent dans la clinique ne laisse prévoir que la connaissance de ces sous-groupes, si utile dans le domaine de la médecine légale par exemple, puisse vraiment apporter une solution à l'étude des problèmes de la compatibilité considérés sous l'angle de l'hémo-nocivité [3].

rence de fréquence énorme et par des nuances cliniques peuvent être, dans les deux cas, considérés comme des accidents d'intolérance où le facteur terrain joue un rôle essentiel. Il est puissant et collectif dans le cas des sangs incompatibles, moins fort et individuel dans le cas des sangs compatibles.

Prophylaxie.

La prophylaxie de ces accidents est avant tout liée au choix d'un bon donneur. Nous passons sur certaines observations où on a transfusé en connaissance de cause un sang incompatible ; dans d'autres, l'urgence était telle (?) que l'on n'a pas pris le temps de déterminer le groupe sanguin et que l'on a transfusé le sang du premier sujet que l'on a eu sous la main ! Ces faits ne devraient pourtant plus s'observer depuis la connaissance des méthodes rapides et sûres de détermination du groupe sanguin.

Il convient d'étudier ce qui se rapporte aux mauvais groupes, aux incompatibilités véritables ; dans ces cas, habituellement les sangs sont réputés compatibles et ce n'est qu'après l'accident qu'on découvre qu'ils étaient en réalité incompatibles. On a voulu expliquer ces faits de façons différentes :

a. Par le changement de groupe du donneur ;

b. Par une mauvaise détermination du groupe ;

c. Par l'emploi d'épreuves directes défectueuses.

Nous n'insisterons pas sur le problème des changements de groupes [21] : ce problème est résolu ainsi que l'attestent :

1° La stabilité constante des groupes sanguins rigoureusement déterminés ;

2° L'étude de la transmission héréditaire mendélienne des caractères de groupes qui s'est révélée absolument conforme aux prévisions. Elle n'est possible que si les groupes sont stables ;

3° Cette notion de stabilité s'est également révélée sûre et fructueuse en médecine légale où elle permet de fournir des renseignements dans la recherche de la paternité.

Nous considérons les observations de changement de groupe publiées jusqu'à ce jour comme entachées d'erreurs à l'origine. La stabilité du groupe sanguin apparaît en biologie comme une règle sans exception. Dans tous les cas où on a été porté à croire à un changement de groupe et où on a pu vérifier les sérums témoins, les procédés employés, et réexaminer les sujets eux-mêmes, chaque fois, on a établi qu'une erreur de technique était à l'origine de la prétendue variation.

La mauvaise détermination du groupe sanguin est, par contre, à retenir [20]. Cette détermination peut dans un bon nombre de cas être délicate à faire avec certitude, elle peut nécessiter l'emploi comparatif de plusieurs séries de sérums étalons, elle nécessite toujours l'emploi du sérum O (ce n'est qu'exeptionnellement qu'on est contraint d'utiliser des globules étalons). Comme on voit, on comprend que dans un cas difficile, fait d'extrême urgence, une erreur puisse se commettre. Ceci montre toute l'importance de la détermination préalable du groupe sanguin en dehors des conditions d'urgence.

Il nous reste à envisager comme cause déterminante des accidents les plus graves l'épreuve directe selon la conception de Nurnberger [23] que certains auteurs ont défendue en France ; elle est particulièrement dangereuse. Au laboratoire de la transfusion sanguine d'urgence, à l'hôpital Broca, avec A. Pâris, nous avons multiplié ces épreuves : nous choisissions des sangs sûrement incompatibles que nous mettions en présence selon la technique préconisée. L'épreuve qui aurait dû être positive à tous coups restait négative dans une proportion effrayante de cas. On a appelé cette épreuve : épreuve de la sécurité maxima. En réalité, elle ne dévoile pas des incompatibilités certaines, c'est l'épreuve de l'insécurité maxima.

Ces critiques ne s'adressent pas à l'épreuve directe selon Jeanbrau, dans laquelle les globules sont séparés de leur plasma propre ; cette dernière épreuve, lorsqu'elle est positive, a une valeur absolue. Dans quelques cas, néanmoins, l'agglutination peut être douteuse, car le sang que l'on étudie peut présenter un plasma ou un sérum pauvre en agglutinine.

C'est la seule critique que l'on puisse faire de cette épreuve, avec les difficultés techniques qui résultent de la nécessité de séparer plasma et globules et la perte de temps que cette manipulation entraîne.

Toute différente, et n'ayant de valeur que lorsqu'elle est positive, est l'épreuve biologique d'Œhlecker. Elle consiste dans l'injection intraveineuse préalable de quelques centimètres cubes du sang d'un sujet choisi comme donneur. On surveille le receveur, et si aucune réaction ne se produit on admet qu'on a donné une preuve « biologique » de la compatibilité des sangs en présence. Il est évident que dans le cas de coma ou d'un sujet aux réactions désordonnées cette épreuve est sans valeur, voire impossible à faire. D'autre part, même chez les sujets les plus conscients et les mieux capables de préciser leurs sensations, on sait quel retard peuvent présenter les réactions rénales dans leur manifestation et que même la

douleur lombaire, le plus fréquent des signes d'alarme, peut complètement manquer alors que surviendra ultérieurement une néphrite caractéristique. Aussi considérons-nous cette épreuve comme absolument condamnable.

Dans les cas d'urgence, l'épreuve de Beth Vincent est l'épreuve de choix, étant entendu que les sérums étalons employés sont bons. Cette épreuve faite, les chances d'accidents deviennent exceptionnelles ; néanmoins, on tiendra le plus grand compte des réactions du malade. Souvent celles-ci sont précoces ; aussi, la transfusion étant commencée lentement et suspendue ou même arrêtée à la première alerte, les accidents seront-ils limités autant qu'il est possible et dans leur nombre et dans leur importance.

Traitement.

Le traitement symptomatique de toutes les néphrites aiguës sera institué à l'occasion des néphrites de la transfusion.

L'injection de sérum salé peut être indiquée sous la forme de sérum salé physiologique sous-cutané quand les malades souffrent de vomissements profus ou de diarrhée abondante. Sous forme de sérum hypertonique et surtout par voie intraveineuse son emploi est discutable, la chloropénie étant difficile à interpréter. Le sérum glucosé isotonique est lui aussi indiqué, éventuellement même par voie intraveineuse. D'une manière générale, on évitera chez de tels malades l'emploi de la voie digestive, qui sert souvent d'émonctoire et qu'on a avantage à laisser au repos.

Une thérapeutique tout à fait intéressante consiste dans l'injection d'une solution de bicarbonate de soude à 10,7 p. 1 000 par voie intraveineuse. Elle est justifiée, comme nous l'avons dit, par les expériences de Léon Binet et J. Marek sur les néphrites chimiques, par les observations des auteurs montrant l'acidose dans les néphrites transfusionnelles et par le succès de cette thérapeutique dans d'autres néphrites aiguës [19]. Il semble qu'elle n'ait été faite que trop timidement et qu'il y ait intérêt à la pousser davantage.

Existe-t-il un traitement curateur de ces néphrites ? Rappelons à ce propos les expériences de Hesse et Filatov [10] et de Rosario Grasso [9] qui établissent que l'énervation totale du rein empêche la perturbation de la diurèse par l'injection de sang hémolysé. Des différentes techniques préconisées pour obtenir cette énervation, trois semblent pouvoir être retenues :

1° La décapsulation, mais elle ne réalise qu'une énervation partielle ;

2° L'infiltration anesthésique paravertébrale des racines dorsales correspondant à la loge rénale; ce procédé est aveugle et imparfait ;

3° La rachi-anesthésie haute. Ce moyen semble particulièrement susceptible de réaliser les conditions indiquées par les auteurs. Il convient, à ce sujet, de mettre en balance les risques courus du fait de la transfusion et les risques possibles du fait d'une rachi-anesthésie haute. Quoi qu'il en soit, ce procédé mérite d'être signalé.

Dans une autre série d'expériences, Hesse et Filatov croient avoir montré que le spasme rénal provoqué par l'injection de sang hémolysé cessait sous l'influence d'une injection intraveineuse précoce de sang sûrement compatible [2]. Ils préconisent comme traitement de la néphrite transfusionnelle la transfusion itérative.

Ces moyens à peine sortis du laboratoire méritent d'être placés à côté de la thérapeutique par le bicarbonate de soude, sous réserve qu'on ait présent à l'esprit qu'il s'agit là de thérapeutiques nouvelles aux possibilités non encore définies et qu'il reste infiniment plus avantageux, plus sûr, de s'attacher à réaliser une prophylaxie sévère par une détermination attentive des compatibilités sanguines.

Bibliographie. — 1. BIANCALANA (L.) et TENEFF (S.). Comportimento della riserva alcalina e del *p*H in seguito a transfusione de sangue compatible ed incompatible (*Soc. internaz. Microbiol.*, t. III, p. 609-612, sept. 1931).

2. BOGINA, Ein Fall von hämolytischem Shock nach der Methode von Hesse-Filatov behandelt (*Verh. Konfer, Bluttransfusion*, Leningrad, 19-21, Dez. 1933 ; *Zbl. Chir.*, 1934, und *Verh. Chir. Pirogov Ges.*, Leningrad, 1934).

3. BOURSAT (CH.), L'hémonocivité. Étude clinique et interprétation des accidents de la transfusion sanguine, Thèse Paris, 1934 ; Jouve.

4. CRUCHET (R.) et CAUSSIMON (J.), Étude étiologique des accidents dans la transfusion de sang hétérogène, rôle de l'agglutination (2e mém. *J. physiol. et path. gén.*, n° 2, p. 343-352, 1925). — Étude des accidents dans la transfusion sanguine hétérogène. Rôle de l'hémolyse (3e mém. *J. physiol. et path. gén.*, 24, n° 1, p. 61-75, 1926). — Les accidents dans la transfusion du sang hétérogène. Leurs relations avec le choc (4e mém. *J. physiol. et path. gén.*, 24, n° 4, p. 7626-7678, 1926).

5. DANIEL, FLORIAN (I.) et MIRCEA IONESCO, Néphrite aiguë urémique après transfusion de sang entre individus compatibles (*Soc. roumaine d'hématologie ; Le Sang*, n° 8, 25 mai 1932, p. 627).

6. FORSMANN (J.) et FOGELGREN (G.), Todesfall nach Bluttransfusion gruppengleichen Blutes (*Klin. Wschr.*, 1927, n° 35, p. 1663-1665).

7. FAURE-BEAULIEU (M.) et CAHEN (ROBERT), Néphrites toxiques aiguës. Doin, Paris, 1935.

8. FILATOV (A.), Klinische und experimentelle Beiträge zur Reinfusion des in die korperhöhlen ergossen Blutes

(*Archiv. f. klinische Chirurgie*, vol. CLI, s. 184, année 1928).

9. GRASSO (R.), Influence des injections de sang hémolysé sur la sécrétion urinaire (*Il Policlinico, Sect. de chirurgie*, 15 mars 1933, p. 132).

10. HERR (A.-L.), Néphropathies graves post-transfusionnelles. Thèse Paris, 1933.

11. HESSE (E.) et FILATOV (A.) (Leningrad), Nouvel aperçu pratique sur la possibilité de traitement du shock hémolytique après la transfusion à la lumière de recherches expérimentales (en all.) (*Zentralblatt fur Chirurgie*, 5 novembre 1932, n° 45).

12. LEMEKE (RUDOLF), Pathologisch-anatomische Befunde bei Todesfällen nach Bluttransfusion (*Virchows Arch.*, t. CCLVII, p. 415-429, 1925).

13. PARIS (A.), Les épreuves de la compatibilité sanguine en vue de la transfusion du sang. Thèse de Paris, Le François, 1934.

14. PARR, LELAND (W.) et HAROLD KRISCHNER, Hemolytic transfusion, fatality with donor and recipient in the same blood group (*J. Amer. med. Assoc.*, t. XCVIII, p. 47, 1932).

15. RATHERY (F.) et FROMENT (P.), Maladies des reins. Baillière, Paris, 1935.

16. RICHET fils (CH.), TZANCK et COUDER (R.), La néphrite anaphylactique existe-t-elle ? (*Journal médical français*, t. XIX, mai 1930).

17. SHERA (GEOFFREY), Fatal suppression of urine caused by latent haemoagglutinins (*Brit. med. J.*, p. 754-755, 1928).

18. STEWART (S.-G.), Acute renal insufficiency following blood transfusion (*Med. Clin. N. Amer.*, t. XV, p. 553-559, 1931).

19. THIERS (H.), PEYCELON (R.) et COLLOMB (R.), Un cas d'anurie par néphrite aiguë infectieuse traitée avec succès par le bicarbonate de soude. Les transfusions sanguines et la décapsulation bilatérale (*Journal d'urologie*, t. XXXV, n° 2, p. 135-140, février 1933).

20. TZANCK (A.), MOLINE (R.) et PARIS (A.), Détermination des compatibilités sanguines (valeur comparée des diverses épreuves) (*Le Sang*, t. VIII, n° 3, 1934).

21. TZANCK (A.), MOLINE (R.) et PARIS (A.), Sur les prétendus changements de groupe (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 10 novembre 1933, séance du 3 novembre).

22. TZANCK (A.), MOLINE (R.) et PARIS (A.), Les néphropathies au cours de la transfusion sanguine (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 10 novembre 1933, n° 28, séance du 3 novembre).

23. TZANCK (A.), MOLINE (R.) et PARIS (A.), Infidélité des épreuves directes de compatibilité sanguine (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 10 novembre 1933, n° 28, communication du 3 novembre).

24. WITTS, Réaction fatale consécutive à une transfusion (*The Lancet*, t. I, p. 1297, 22 juin 1929).

REVUE ANNUELLE

L'UROLOGIE EN 1935

PAR

Raymond DOSSOT et **Jean-Jacques SOYER**

Ancien chef de clinique urologique à la Faculté. Interne des hôpitaux de Paris.

Reins et uretères.

Tuberculose rénale. — E. Coulaud a adressé à la Société française d'urologie (séance du 8 avril 1935) un travail d'un intérêt vraiment exceptionnel sur la tuberculose rénale expérimentale. Il est arrivé en effet à produire, chez le lapin, non seulement des lésions tuberculeuses aiguës, ce qui est relativement facile, mais aussi, et c'est là le point capital, des lésions chroniques en tous points semblables à la tuberculose rénale de l'homme. Le nombre de reins utilisés dans cette étude dépasse 1 200, et souvent les animaux en expérience ont été conservés pendant plusieurs années avant d'être sacrifiés.

Nous laisserons de côté les tuberculoses rénales aiguës pour n'insister que sur les *tuberculoses rénales subaiguës ou chroniques*. D'après le mode d'infection expérimentale on en distingue trois groupes :

1° Tuberculoses rénales obtenues par injection de bacilles tuberculeux (368 pièces) ;

2° Tuberculoses rénales obtenues par injection de bacilles tuberculeux chez le lapin dont le poumon a été vacciné antérieurement (18 cas) ;

3° Tuberculoses rénales au cours de tuberculoses par contamination naturelle (8 cas).

Dans ces trois groupes les lésions anatomiques ont été rigoureusement analogues.

1° **Lésions corticales.** — Les lésions initiales de la tuberculose sont toujours corticales.

Bien que les bacilles tuberculeux soient certainement amenés au rein par voie artérielle, ce n'est pas au niveau des glomérules que s'observe la première lésion. C'est, comme dans les cas de tuberculose miliaire, toujours au niveau des tubuli contorti.

Entre les tubuli dissociés, on observe des plages leucocytaires à prédominance lymphocytaire ; ce n'est qu'à titre tout à fait exceptionnel qu'on peut y colorer des bacilles tuberculeux. En aucun point on ne note de cellules géantes ; de très rares cellules épithélioïdes éparses peuvent s'observer, mais, en général, il s'agit de plages leucocytaires sous-capsulaires.

Coexistant avec cette infiltration, on note la distension de certains tubuli, avec atrophie ou disparition des épithéliums.

Il est rare de saisir le processus inflammatoire à ce stade de début, car très rapidement se fait à ce niveau une transformation scléreuse. La sclérose détermine la dégénérescence, puis la disparition des

tubuli, dont certains, distendus, d'aspect kystique, peuvent cependant persister.

Au dernier stade de la lésion, il n'existe plus qu'une cicatrice fibreuse ayant déterminé à la surface du rein une cicatrice grisâtre déprimée ; et, dans le tissu conjonctif adulte, demeurent, parfois seuls vestiges du tissu rénal, les glomérules de Malpighi intacts.

Le caractère dominant de ces lésions corticales, initiales, c'est la tendance précoce à la sclérose, la tendance naturelle à la guérison.

2° **Lésions médullaires.** — Il n'en est pas de même des lésions de la médullaire. Elles succèdent aux précédentes et représentent un stade absolument inéluctable de la tuberculose rénale du lapin. Ces lésions médullaires naissent au niveau de la pyramide, parmi les tubes droits au voisinage de la muqueuse du calice.

Quand ces lésions sont jeunes, elles semblent plaquées contre la paroi d'un tube et s'accompagnent d'une prolifération intratubulaire de l'épithélium de ce tube urinifère. On admet généralement que la prolifération des épithéliums est surtout le fait de lésions inflammatoires sous-jacentes.

Mais, en étudiant la tuberculose d'inhalation chez le lapin, Coulaud a découvert des proliférations endobronchiques pour lesquelles une telle pathogénie ne pouvait être invoquée, puisque dans ces cas il connaissait le mécanisme de l'infection. Il a étudié de nouveau ses pièces de tuberculose de la médullaire rénale ; il a pratiqué des coupes en série et a pu se convaincre que s'il existait de nombreux cas où la tuberculose juxta-tubulaire et la prolifération intratubulaire coïncidaient, il en existait d'autres où la prolifération intratubulaire existait seule.

La tuberculose débute donc à l'intérieur du tube et on est obligé d'admettre que le bacille tuberculeux suivant les voies naturelles de l'excrétion urinaire est amené dans la médullaire rénale par voie endo-tubulaire.

Le caractère dominant de la tuberculose de la médullaire rénale est donc d'être une tuberculose folliculaire, à tendance caséeuse, aboutissant par conglomération des tubercules à des abcès tuberculeux contigus aux calices.

Evolution des lésions médullaires. — Cette tuberculose médullaire n'a que tout à fait exceptionnellement une tendance à la sclérose.

Coulaud ne l'a observée que dans sept cas, et encore ces lésions scléreuses voisinaient-elles souvent avec des lésions caséeuses.

Dans tous les autres cas, les abcès étaient volumineux, sans cependant occuper plus d'un tiers du volume du rein, mais le parenchyme restant était profondément lésé du fait de la dilatation des tubes droits qui accompagne ces lésions, et du fait de la sclérose corticale associée aux dilatations kystiques des tubuli contorti.

En résumé, de cette étude se dégagent les conclusions suivantes : la tuberculose rénale du lapin débute toujours au niveau de la corticale, mais, exception faite des contaminations expérimentales massives, elle guérit toujours, après que la tuberculose s'est étendue à la médullaire par voie canaliculaire ; il se forme alors en cette région des lésions graves, à tendance caséeuse, qui ne guérissent qu'exceptionnellement.

La tuberculose parvient au rein par la voie artérielle, mais, contrairement à l'opinion de Borrel et de Baumgarten, elle respecte les glomérules de Malpighi, peut-être donés d'une résistance particulière du fait de l'intensité de la circulation à leur niveau. C'est entre les tubuli contorti que se forme la lésion initiale en général non folliculaire, à tendance scléreuse.

On peut se demander si, chez l'homme, les lésions ne seraient pas analogues : l'atteinte corticale étant minime pourrait passer inaperçue, alors que toujours les lésions caséeuses médullaires semblent dominer la scène.

Rein mobile. — R. Gouverneur et Ch. Cachin ont étudié la question si complexe des indications opératoires dans les ptoses rénales (*Société nationale de chirurgie*, 10 avril 1935). Le néphropexie est une intervention qui ne semble pas avoir la faveur des médecins. Peut-être les indications opératoires étaient-elles autrefois trop simples : la coexistence d'une ptose rénale et de douleurs entraînait l'intervention ; on ne tenait aucun compte d'éléments essentiels : la capacité pyélique, la morphologie du bassinet, la septicité des urines, les notions radiologiques.

L'uretéro-pyélographie rétrograde en position verticale, montrant la situation réelle du rein, la forme du bassinet, l'existence de coudures uretérales, les modifications des techniques opératoires réintégrant le rein dans sa loge viennent modifier considérablement les indications.

La ptose rénale est un phénomène pathologique extrêmement complexe : à l'élément initial, la ptose, s'ajoutent des troubles secondaires, lésions uretéro-pyéliques et phénomènes douloureux. L'uretère se coude, entraînant des troubles de l'évacuation pyélique, avec crise de rétention aiguë extrêmement douloureuse ou dilatation progressive. L'existence d'une artère anormale, d'une bride peut entraîner, elle aussi, des troubles pyéliques et uretéraux.

Quant aux douleurs, elles ne sont pas toujours en rapport avec les troubles de l'évacuation pyélique, elles sont alors peut-être dues au tiraillement du plexus rénal, ou mieux liées à la congestion rénale, à l'infection des voies d'excrétion favorisée par la stase.

Pour mieux fixer les indications opératoires, il faut pratiquer un triple examen : un examen clinique, un examen urologique, un examen urographique ou mieux pyélographique en position verticale.

L'examen clinique précisera essentiellement les caractères de la douleur. Dans certains cas justi-

ciables au plus haut point de l'intervention, on observe le tableau d'une rétention pyélique aiguë : à l'occasion d'un effort, douleur lombaire brutale, intense, à irradiations inguinales, sensibilité du rein ptosé. Dans d'autres cas l'intervention est légitime en présence de crises douloureuses moins intenses, mais apparaissant encore brusquement à l'occasion d'un effort. Plus souvent les douleurs sont continues, avec par moments des poussées plus ou moins longues ; il faut faire préciser l'exagération des phénomènes douloureux par la fatigue, la marche. Chez d'autres malades, aux douleurs rénales s'ajoutent de l'aérophagie, des douleurs gastriques, intestinales et coliques, des palpitations, la ptose rénale n'est qu'un élément d'une maladie générale : il faut s'abstenir d'intervention, comme d'ailleurs chez les sujets présentant une ptose rénale sans symptômes.

L'*examen urologique* (examen bactériologique des urines, cathétérisme uretéral et examen fonctionnel des deux reins), préciseront la coexistence possible d'une pyélonéphrite ou d'une hydronéphrose.

S'il y a pyélonéphrite intense, recourir au traitement médical et urologique, l'intervention ne doit se discuter qu'après guérison. Si au contraire la pyélonéphrite est légère, l'intervention, en supprimant la stase, permet sa guérison.

L'existence d'une grosse hydronéphrose avec altération du parenchyme rénal contre-indique formellement la néphropexie ; la petite hydronéphrose au contraire, est améliorée par l'intervention qui assure un drainage plus déclive du bassinet.

Le troisième examen indispensable est l'uretéro-pyélographie rétrograde en position verticale que les auteurs préfèrent à l'urographie et à la pyéloscopie. Cet examen précise le degré de ptose, la réductibilité du rein, permet l'étude morphologique du bassinet et de l'uretère, les coudures très prononcées étant une indication opératoire.

Rejetant les techniques de Guyon et d'Albarran, les auteurs utilisent la technique de Papin : transfixion du rein et reposition dans sa loge aussi haut que possible.

L'incision diffère de l'incision habituelle de lombotomie. Elle s'arrête en bas à hauteur de l'épine iliaque, remonte en revanche en haut sur la partie inférieure du thorax, verticalement de l'angle costo-lombaire à la onzième côte. Le rein est facilement trouvé, on le libère, on examine le bassinet et on recherche un vaisseau anormal, une bride, une coudure uretérale. On transfixe alors le pôle supérieur avec un fil de lin qu'on passe au-dessus de la onzième côte, le pôle inférieur doit être alors à peine visible. On crée, en ramassant les fascia périrénaux, un petit hamac soutenant le pôle inférieur. Vingt jours de repos au lit sont nécessaires après cette intervention, qui a donné à Gouverneur et Cachin des résultats lointains très favorables : la plupart des malades ne souffrent plus, l'état général est transformé.

Les auteurs concluent en insistant sur la prudence et la réserve qui doivent être observées pour fixer les indications, sur la nécessité de revoir plusieurs fois les malades avant de décider l'intervention. Dans ces conditions, la reposition rénale garde de nombreuses indications, ses résultats éloignés montrent son efficacité.

Cette communication est suivie d'une très importante discussion; tous les auteurs confirment les excellents résultats que peut donner une néphropexie dont les indications ont été soigneusement posées.

Chevassu insiste sur l'intérêt capital pour le diagnostic de l'uretéro-pyélographie rétrograde, sur l'importance des coudures uretérales comme cause des douleurs, « et quand un rein douloureux présente sur son uretère des coudures accentuées, on peut être certain que la suppression des coudures supprimera les douleurs de stase rénale ». Pour lui, la reposition exacte est inutile, si les coudures uretérales ont disparu.

Heitz-Boyer montre la nécessité de la pyélographie en position verticale, il est des cas où elle ne fait qu'accentuer une déformation visible et horizontale ; mais elle fait souvent découvrir une déformation uretérale invisible autrement et explique les douleurs accusées par certains malades considérés comme des « nerveux ». Il défend enfin la néphropexie capsulaire.

Wolfromm affirme que les succès de la néphropexie tiennent sans doute plus au choix des indications qu'au procédé opératoire. Il discute la théorie purement mécanique, insuffisante à expliquer les douleurs, puisque des coudures uretérales persistantes peuvent exister sans douleur et sans distension pyélique. Le spasme et l'atonie des uretères lui semblent jouer un rôle autrement considérable.

Les véritables indications opératoires sont les reins douloureux constamment ou en période de crise, les cas où les douleurs sont augmentées par la station verticale et calmées par le décubitus ou la reposition manuelle du rein, ceux où n'existent pas de troubles digestifs, sauf au moment des crises, les cas enfin où la pyélographie montre des coudures uretérales ou une légère distension pyélique.

Papin reste attaché aux méthodes de fixation par transfixion. La néphropexie est indiquée chez les sujets présentant des crises de rétention rénale sans hydronéphrose primitive, en cas de ptose accompagnée de coudures uretérales, ou compliquée d'infection chronique. Elle est inutile dans les ptoses sans signe. Elle est contre-indiquée en cas d'hydronéphrose primitive.

Pour Fey, les indications découlent essentiellement de l'examen clinique et pyéloscopique. Les coudures uretérales ne constituent pas une indication, la plupart d'entre elles ne gênent en rien l'excrétion urinaire.

L. Michon pense que la pyélographie en position horizontale suffit presque toujours; il lui adjoint l'urographie intraveineuse et n'intervient que lorsque les deux procédés montrent des déformations iden-

tiques. La néphropexie capsulaire garde ses préférences.

Lepoutre est convaincu de l'efficacité de la néphropexie qu'il complète dans la moitié des cas par une appendiceetomie et parfois par une cholécystectomie, la coexistence d'une lithiase vésiculaire n'étant pas très rare.

Lithiase réno-uretérale. — Ch. Beyer et J. Beyer ont fait un travail important de mise au point du traitement des calculs de l'uretère (*Journ. belge d'urol.*, t. VIII, 3 juin 1935, p. 207). Les auteurs rappellent rapidement les notions essentielles de l'anatomie de l'uretère expliquant l'arrêt des calculs ; de l'anatomie pathologique de la lithiase uretérale : distension de l'appareil urinaire sus-jacent en cas d'évolution aseptique avec son aboutissant, la mort fonctionnelle du rein ; l'uretéro-pyélite, pyonéphrose, phlegmon péri-uretéral en cas d'évolution septique.

Quant à la symptomatologie, les auteurs insistent sur la variabilité ; à côté de lithiase latente, il en est qui s'accompagnent de symptômes attirant l'attention sur l'appareil urinaire (signes vésicaux, coliques néphrétiques) ; beaucoup de cas ne s'accompagnent que de signes vagues et, en cas de lithiase droite, c'est même souvent le diagnostic d'appendicite chronique qu'on porte. Le diagnostic ne peut être affirmé que par les examens spéciaux : cystoscopie, cathétérisme des uretères, radiographie simple et avec utilisation des substances opaques.

Le diagnostic posé, le ou les calculs bien localisés, la valeur fonctionnelle des deux reins ayant été étudiée, on peut discuter utilement la thérapeutique à appliquer. Faut-il recourir aux méthodes sanglantes ?

Les méthodes non sanglantes comprennent des traitements purement médicaux et des traitements endoscopiques.

Parmi les méthodes médicales sont signalées les cures de diurèse et les cures hydrominérales, l'absorption de glycérine *per os* à la dose de 150 à 200 grammes par vingt-quatre heures, la cure de sudation, les injections consécutives de papavérine et de pituitrine, etc.

Les traitements endoscopiques peuvent porter : 1° sur l'orifice uretéral : dilatation, débridement aux ciseaux ou mieux au bistouri électrique, électrocoagulation de l'œdème ostial ; 2° sur l'uretère : dilatation par sonde à demeure et dilatation instrumentale, injection de lubrifiants (glycérine et huile), ou de produits médicamenteux (papavérine) ; 3° sur le calcul : mobilisation par le cathétérisme simple la méthode la plus employée, qui agit tant en déplaçant le calcul qu'en provoquant l'hyperpéristaltisme, le cathétérisme en faisceau, l'extraction par des instruments multiples.

Les traitements non sanglants donnent de 30 à 87 p. 100 de succès, ils réalisent un traitement ambulatoire, peu choquant, aussi conservateur que possible, ce qui est important dans une affection aussi récidivante que la lithiase. Mais ils exposent à l'insuccès, malgré de multiples tentatives, et surtout à l'infection ; l'électrocoagulation de l'orifice uretéral a pu entraîner une atrésie de cet orifice.

Les méthodes sanglantes sont employées dans certaines conditions qui tiennent : 1° aux caractères du calcul : très gros volume, rugosité et irrégularité de la surface, mauvaise orientation dans l'uretère, multiplicité, bilatéralité (la menace constante d'anurie ne permettant pas de prolonger les essais par voie endoscopique) ; 2° à l'état des reins : urines troubles ou purulentes, gros rein, déchéance fonctionnelle ; grosse distension pyélique, lithiase ; 3° à l'état de l'uretère : distension considérable et surtout péri-uretérite rendant vaines et dangereuses les tentatives d'extraction ; 4° à l'état du malade : poussées thermiques à répétition, douleurs intolérables, altération de l'état général.

Le choix de l'intervention est conditionné par l'importance des lésions du rein sus-jacent. Si ces lésions sont irrémédiables et étendues on fera une néphrectomie avec ou sans ablation de l'uretère sous-jacent (néphro-uretérectomie totale), si le rein opposé est sain ou suffisant, sinon on se contentera d'une néphrostomie ou d'une pyélostomie.

Si le rein peut être conservé et si la péri-uretérite n'est pas trop étendue (ce qui commande, pour les auteurs, la néphrectomie), on pratiquera une uretérotomie extrapéritonéale.

Elle se fait par incision lombaire en cas de calcul de l'uretère lombaire : toujours inciser sur le calcul et éviter sa fuite dans le bassinet; après l'extraction, vérifier la perméabilité du conduit; il est inutile de suturer, mais il faut laisser un drain au contact de l'uretère.

Les calculs de l'uretère pelvien sont retirés par la voie iliaque, l'intervention est souvent difficile surtout en cas de calculs juxta-vésicaux pour lesquels les auteurs recommandent non la voie transvésicale, toujours délicate, mais la voie mixte transvésico-paravésicale : la taille hypogastrique est faite, la paroi latérale de la vessie est dégagée du péritoine jusqu'à l'abouchement uretéro-vésical, les doigts de la main extravésicale sentent le calcul et le repoussent dans la vessie.

Les gros calculs intramuraux nécessitent la cystotomie, suivie d'incision longitudinale sur le calcul.

L'uretéro-lithotomie est une intervention bénigne ; exceptionnelles sont les fistulisations, les récidives (sauf le cas de lithiase rénale sus-jacente). Le pronostic lointain semble favorable si les urines étaient limpides ; dans les cas infectés, la néphrectomie s'impose secondairement bien souvent.

Les auteurs terminent en indiquant, sous forme de conclusion, la conduite à tenir en présence d'une lithiase uretérale.

Les petits calculs d'apparition récente sont justiciables des traitements médicaux et hydrominéral. Les autres sont justiciables des manœuvres endoscopiques; si elles échouent malgré leur répétition, il

faut intervenir chirurgicalement, l'uretéro-lithotomie est alors le traitement de choix ; la néphrectomie n'est faite que si le rein est sévèrement atteint ; si le temps presse, une pyélostomie ou une néphrostomie sera faite.

Des cas spéciaux doivent encore être envisagés : calcul bilatéraux : faire, après échec de l'endoscopie, une uretérotomie du côté atteint en dernier lieu; en cas d'anurie, faire de même si l'anurie est récente, sinon néphrostomie ou pyélostomie.

Calcul uretéral et calcul rénal sus-jacent : enlever les deux si le calcul uretéral est haut situé, sinon il est préférable d'enlever le calcul de l'uretère d'abord.

Calcul uretéral et grossesse : traitement médical et hydrominéral, éviter les manœuvres endoscopiques ; certains cependant interviennent dans les six premiers mois. Après six mois, n'intervenir qu'en présence de complications sérieuses.

J. François (*Journ. d'urologie*, 3 mars 1935, p. 219) donne les résultats qu'il a obtenus personnellement sur 53 calculs uretéraux : 16 (30 p. 100) furent éliminés par les voies naturelles après usage des méthodes cystoscopiques. Il a eu une récidive de calcul parmi ces cas qui a nécessité, après échec des mêmes traitements, une uretérolithotomie. Trente-cinq cas ont été opérés d'uretéro-lithotomie par la voie para-péritonéale, ou de néphrectomie, soit après échec des méthodes cystoscopiques, soit directement. L'uretéro-lithotomie a été faite 32 fois (60 p. 100) et la néphrectomie primitive pour pyonéphrose dans 3 cas (10 p. 100) ; une néphrectomie secondaire pour pyonéphrose et une seconde pour pyonéphrose et fistule uretérale avec récidive rapide du calcul uretéral (6,6 p. 100). La mortalité opératoire immédiate et médiate a été de 0. La récidive de calcul uretéral a été constatée trois fois, deux fois chez le même malade. La valeur fonctionnelle du rein sus-jacent au calcul a pu être déterminée dans 18 cas : la réduction fonctionnelle variait de 0 à 100 p. 100. L'amélioration fonctionnelle après opération a pu être vérifiée dans 11 cas. Amélioration de 100 p. 100 dans 2 cas de blocage, amélioration notable dans 6 cas et peu marquée dans 3 cas. L'infection du rein correspondant est notée dans 15 cas, elle a disparu spontanément après l'enlèvement du calcul dans 3 cas, après changement du *p*H, antiseptiques urinaires et lavages du bassinet dans trois autres cas, améliorée dans 2 cas par les mêmes thérapeutiques, et inchangée malgré elles dans les sept autres observations.

R.-H. Martin (*Thèse de Paris*, 1935) étudie l'évolution des calculs abandonnés dans l'uretère après néphrectomie.

Certains d'entre eux sont bien supportés et restent à jamais silencieux. C'est en général le cas des calculs petits, uniques, inclus dans un uretère qui, lors du temps de néphrectomie, était peu infecté et de calibre normal ou à peine augmenté.

D'autres, plus rares, s'éliminent spontanément, soit par l'uretère, soit dans la vessie où ils sont généralement accessibles par lithotritie.

Le mécanisme de l'élimination spontanée est mal connu. Il semble qu'on puisse invoquer la persistance, longtemps après la néphrectomie, de contractions uretérales.

L'élimination peut se faire au bout d'un temps très variable : six jours, quatre ans, dix ans après la néphrectomie dans les observations rapportées par Martin.

Un grand nombre de calculs entraînent des accidents multiples : douleurs lombo-iliaques, phénomènes inflammatoires, fistules lombaires, troubles vésicaux. Ces différentes complications apparaissent le plus souvent dans les mois qui suivent immédiatement la néphrectomie, mais parfois beaucoup plus tard, plusieurs années après celle-ci : deux ans, cinq ans, dix-neuf ans, vingt-trois ans.

Les calculs qui sont à l'origine d'accidents sont essentiellement les calculs gros, multiples, très bas situés, et surtout ceux dont l'uretère sus-jacent est infecté, épaissi, dilaté.

Les troubles ne cessent qu'après ablation du calcul, y compris parfois celle du moignon urétéral.

Contrairement à l'opinion de la plupart des urologues, les accidents d'ordre douloureux, inflammatoires ou vésicaux dus aux calculs abandonnés dans l'uretère sont assez fréquents pour légitimer l'ablation de celui-ci dans tous les cas où l'état de résistance du malade le permettra. 1° Si le calcul est haut situé, près du bassinet, le chirurgien pourra l'atteindre par voie lombaire et l'enlever en même temps que le rein. 2° Si le calcul est bas situé, dans l'uretère pelvien, il faudra en pratiquer l'ablation en l'abordant par l'incision iliaque classique latéro-vésicale.

Dans les cas fréquents où le calibre de l'uretère au-dessus du calcul est largement augmenté, le chirurgien devra s'efforcer d'enlever en bloc l'uretère et le rein.

Chez les malades dont l'état ne permettra que la seule néphrectomie, deux solutions s'offriront au chirurgien :

a. Soit l'ablation du calcul, et de l'uretère si besoin est, dans un deuxième temps pratiqué dès que l'état du sujet le permettra;

b. Soit l'abstention opératoire : dans ce cas, il importera de prévenir le malade que le calcul laissé dans l'uretère après ablation du rein pourra être à l'origine d'accidents dont l'apparition, plus ou moins tardive, imposera presque sûrement l'intervention chirurgicale.

Voies d'abord de l'uretère juxta-vésical. — **E. Papin** (*Journ. belge d'urologie*, t. VIII, 3 juin 1935, p. 193) et H. Rachelsberg dans sa thèse, inspirée par Papin (Paris, 1935), étudient les voies les plus favorables pour atteindre l'uretère terminal. Ils insistent sur certains points essentiels de l'anatomie de l'uretère pelvien, notamment sa division en deux segments par le croisement du déférent ou

de l'artère utérine. Au-dessus de ce croisement l'uretère chemine sous le péritoine auquel il est fixé par sa gaine; au-dessous du déférent l'uretère est libéré du péritoine, il entre dans la loge vésicale, où il est surcroisé par l'ombilicale et la vésiculo-déférentielle. Chez la femme, le segment situé au-dessous du croisement de l'utérine est essentiellement en rapport avec les artères et les veines vésico-vaginales et vaginales.

Les voies d'abord de la portion terminale de l'uretère pelvien utilisées à l'heure actuelle sont multiples. On peut les classer en trois groupes : incisions latérales, incisions médianes, incisions mixtes.

Parmi les incisions latérales, on ne peut que citer les incisions de Reynier-Mazzoni, de Beer, de Guttierrez, d'Herrick. Les plus utilisées sont : l'incision d'Albarran, large incision commençant à trois travers de doigts au-dessus de l'épine iliaque, descendant verticalement, puis se recourbant pour devenir parallèle à l'arcade crurale, et s'arrêtant au bord externe du droit, et l'incision de Gibson qui commence sur la ligne médiane à un travers de doigt au-dessus du pubis, devient parallèle à l'arcade, puis monte en dedans de l'épine iliaque.

Les incisions médianes comprennent : l'incision de Pfannenstiel, l'hémi-Pfannenstiel, l'incision paramédiane à travers le grand droit, l'incision sus-pubienne médiane.

Les incisions mixtes ont été proposées par Boeminghaus (incision oblique en bas allant de l'épine iliaque au bord externe du droit, section transversale du droit à l'union du tiers inférieur et du tiers moyen de l'espace pubo-ombilical, puis incision médiane allant jusqu'au pubis), et par Blatt (longue incision de taille sus-pubienne sur laquelle on branche perpendiculairement une incision allant jusqu'à l'épine iliaque).

L'expérience montre que les voies latérales, si elles donnent un jour excellent pour l'abord de l'uretère pelvien au-dessus du croisement du déférent ou de l'artère utérine, se montrent insuffisantes pour l'abord de sa portion terminale, sauf peut-être chez la femme (bassin large et plat), au moins pour Fédoroff et Jaroschewitsch. Les procédés mixtes donnent un très bon jour, mais au prix d'une mutilation considérable. C'est pourquoi Papin considère que la meilleure voie d'abord est la voie médiane sus-pubienne par incision verticale qui va permettre : 1° la découverte de l'uretère intramural par taille ; 2° la découverte de l'uretère juxta-vésical par décollement latéral de la vessie ; 3° la découverte de la portion terminale des deux uretères par extrapéritonisation de la vessie. Ce sont ces deux dernières interventions dont ils résument la technique.

L'incision médiane sera toujours longue, descendant en bas jusqu'au pubis. S'il s'agit du décollement latéral de la vessie, le sujet étant en position renversée, on décolle, après incision de la paroi, l'espace de Retzius du côté où l'on cherche l'uretère en allant le plus loin possible ; la vessie étant refoulée du côté opposé, l'uretère se tend et, s'il contient un calcul, celui-ci constitue un point de repère facile.

L'extrapéritonisation se pratique sur le sujet en Trendelenbourg, la vessie étant distendue. Après incision de la paroi, on décolle le péritoine de la vessie en avant et sur les côtés aussi loin que possible. Arrivé à la zone d'adhérence, on ouvre le péritoine au ras de la vessie; lorsqu'on a retrouvé plus loin le plan de clivage, on ferme la brèche péritonéale par un surjet et on continue le décollement après avoir vidé la vessie qui est alors attirée en haut et en avant. On trouve alors chez l'homme un plan formé par les deux déférents, les vésicules, les uretères, le point de repère essentiel est le canal déférent ; l'uretère est isolé des rameaux artériels et des amas veineux qui l'entourent.

Chez la femme, l'artère utérine est le point de repère, elle passe devant l'uretère qu'il faut isoler juste au-devant de l'artère.

Rachelsberg précise dans sa thèse les indications de ces procédés dans le traitement de la lithiase de l'uretère terminal. Si le calcul est intramural, la cystotomie avec débridement de l'orifice uretéral permettra l'extraction. Lorsque le calcul est extra-vésical, s'il est éloigné de 2 à 3 centimètres de l'orifice uretéral, le décollement latéral de la vessie par voie médiane s'impose ; en cas de difficulté ou si le calcul est à 4 ou 5 centimètres de l'orifice uretéral, l'extrapéritonisation est préférable, c'est elle qui permettra aussi l'ablation des calculs bilatéraux en une seule séance.

Vessie.

Papillome vésical et radiothérapie. — O. Pasteau (*Soc. franç. d'urologie*, 8 avril 1935) a rapporté l'observation d'une femme chez qui il avait observé et traité par électro-coagulation à plusieurs reprises des papillomes vésicaux. Lors d'une nouvelle récidive, la cystoscopie montra une véritable forêt de papillomes très étendue, dont le traitement endo-vésical était impossible. Pasteau eut l'idée d'essayer une application de radiothérapie à travers la paroi abdominale antérieure. Trois séances eurent lieu : aucune réaction locale, pas de douleurs, disparition des hématuries.

Un mois plus tard, *il n'y avait plus trace des papillomes constatés* précédemment ; on voyait simplement près de l'orifice uretéral gauche une petite tumeur pédiculée qui fut détruite facilement. Une nouvelle tumeur se développa peu de temps après en un autre point de la muqueuse vésicale.

De ce résultat inattendu, on peut conclure que certains papillomes de la vessie sont assez sensibles à l'action des rayons, et que nous pouvons parfois obtenir un résultat utile par l'emploi de la radiothérapie sus-pubienne.

Pouvons-nous aller plus loin et prévoir les cas où ce traitement est susceptible d'amener la guérison ?

Peut-être, en nous rappelant les lois que Regaud et Bergonié ont résumées ainsi : « D'une manière générale la sensibilité des cellules est d'autant plus grande que leur activité kariokynétique est elle-même plus grande, que ces cellules sont d'autant plus loin du terme de leur dernière division, enfin que leur différenciation est moins avancée. » Chez sa malade, Pasteau a été frappé du développement rapide de ces papillomes. Peut-être faut-il trouver là l'explication du résultat thérapeutique exceptionnel qu'il apporte.

Pasteau fait remarquer enfin que la tumeur siégeait sur la paroi antérieure et qu'il s'est appliqué à dégager autant que possible cette paroi de la protection osseuse, de l'écran osseux, de façon à permettre aux rayons de l'atteindre plus facilement. Peut-être le résultat en a-t-il été influencé.

Cystites rebelles. — V. Richer (*Soc. franç. d'urologie*, 19 novembre 1934) a obtenu un excellent résultat dans un cas de cystite très douloureuse, chez une femme atteinte de tuberculose rénale bilatérale, par la section des nerfs érecteurs.

La question de la sensibilité vésicale est très complexe pour le physiologiste, mais le chirurgien peut y voir clair sans trop s'embrouiller dans les résultats expérimentaux, parfois contradictoires, s'il reste sur le terrain de la clinique et de la pratique journalière. Or, que nous apprennent celles-ci grossièrement ? C'est que, pour anesthésier la vessie, le meilleur moyen est de pratiquer l'anesthésie épidurale sacrée. C'est par elle qu'on atteint les filets nerveux sensitifs sans faire trop ni trop peu. Il y a des filets nerveux qui, de la vessie, amèneront les sensations vésicales douloureuses vers les racines du plexus sacré.

Anatomiquement, ces filets ne peuvent être que ceux qui, par leur ensemble, constituent les nerfs érecteurs.

Ce sont eux qui sont les vrais nerfs qui conduiront ce que nous appelons en pathologie la douleur vésicale, celle de la cystite tuberculeuse ou néoplasique.

Dans les cas où cette douleur est rebelle du fait de l'impossibilité d'en faire disparaître la cause, la section des nerfs érecteurs se présente donc comme logique, préférable à la section du nerf présacré qui est inopérante, et à la cordotomie, qui est catastrophique.

Le tout est de pouvoir sectionner les nerfs érecteurs ; il y a là un double écueil : celui de la technique et celui du résultat fonctionnel. Pour ce qui est de la technique, après un certain nombre de recherches soit anatomiques, soit chirurgicales, Richer apporte la solution. Pour ce qui est du résultat fonctionnel, on sait que la résection des nerfs érecteurs amène la rétention complète d'urine, tout comme celle des ganglions hypogastriques. Le résultat de la section des érecteurs est mathématique : anesthésie et rétention vésicale.

Richer cherche à neutraliser cette action motrice fâcheuse par une action sur le plexus hypogastrique antagoniste pour une part. Il a été le premier à obtenir la guérison complète d'une rétention vésicale rebelle depuis un mois chez une femme par une action sur le système nerveux vésical : il avait pratiqué avec succès la résection des cornes postérieures des deux ganglions hypogastriques.

Si donc, en pratiquant la section des nerfs érecteurs, on résèque aussi la partie postérieure des ganglions hypogastriques, on peut supposer que l'anesthésie vésicale ne sera pas suivie de rétention, la motricité étant maintenue par la conservation de la partie antérieure du ganglion.

Soins consécutifs à la cystostomie. — Marion a insisté sur l'importance des soins consécutifs à la cystostomie (*Assoc. franç. d'urologie*, Congrès de 1934, p. 564). Une cystostomie, pour pouvoir être bien supportée, ne doit pas être douloureuse et doit être continente.

A. **Un malade porteur d'une cystostomie pour hypertrophie de la prostate ne doit pas souffrir.** — S'il souffre, c'est qu'il présente quelque chose de pathologique, d'anormal, dans le trajet de sa cystostomie, dans son appareillage ou dans sa vessie.

Les douleurs peuvent résulter de trois causes : 1° *Une sonde dont la partie coudée* est beaucoup plus longue qu'il ne le faudrait pour le trajet de la cystostomie. Dans ce cas, le pavillon de la sonde va frotter sur la prostate ou la paroi vésicale, car il n'est pas immobilisé comme il devrait l'être, par le pavillon d'une part, par le coude d'autre part. 2° *La sonde n'est pas dans la vessie.* Elle fonctionne admirablement, recueille toutes les urines, mais les malades ont des contractions douloureuses d'une façon permanente. Il s'agit dans ce cas généralement d'une sonde dont le pavillon se trouve en dehors de la vessie, dans le trajet de la cystostomie, et les urines ne sont évacuées que par la contraction vésicale qui les transmet à une cavité prévésicale où se trouve le pavillon de la sonde, de sorte que les malades présentent des douleurs dues à cette évacuation nécessaire de l'urine par une contraction vésicale, la sonde n'étant pas directement dans la vessie.

3° *Existence dans la vessie de calculs* qui peuvent se former après la cystostomie, et le fait n'est pas rare.

De sorte que si nous nous trouvons en présence d'un malade porteur d'une cystostomie qui présente des douleurs, il faudra toujours commencer par voir :

1° *Si la sonde est bien dans la vessie*, et pour cela il n'y a qu'un signe qui permette de reconnaître que la sonde est bien en place. Ce n'est pas parce qu'une sonde fonctionne régulièrement, recueille toute l'urine, qu'il est démontré que la sonde se trouve dans la vessie. La seule preuve de la bonne place de la sonde est le fait que lorsque l'on pousse le tube de la sonde, celui-ci peut s'enfoncer dans la vessie comme on le veut.

2° *Si la sonde est bien dans la vessie*, il faudra alors rechercher si le coude n'est pas trop long : il

n'y a qu'à tirer sur la sonde de façon à voir si, le pavillon arrêtant la sonde dans la partie profonde, il n'y a pas une portion de la partie coudée qui fait saillie au-dessus du niveau de la paroi.

3° Enfin si la sonde est bien dans la vessie, si la longueur de la portion coudée est exactement adaptée à la longueur du trajet de la cystostomie, on peut affirmer qu'il existe un ou des calculs dans la vessie.

B. **La cystostomie doit être absolument continente.** — Cette continence est obtenue par l'obstruction de l'orifice profond du trajet par le pavillon de la sonde de Pezzer, et c'est le pavillon collant contre la vessie soudée à la paroi abdominale qui provoque cette continence. La sonde de Pezzer, merveilleuse, n'est pas seulement un instrument de recueil de l'urine, c'est encore un agent de continence. Elle ne peut être remplacée par aucune autre. C'est dire :

1° Que toutes les sondes qui ne sont pas des sondes de De Pezzer ne remplissent pas ce but. De même que lorsqu'une sonde de De Pezzer a une partie coudée trop longue, le pavillon ne pouvant pas s'appliquer intimement à la partie profonde du trajet de cystostomie, la continence n'est pas non plus réalisée. C'est pourquoi il est si important de mettre en place une sonde bien adaptée au trajet du malade ;

2° Dans le cas où sondes ou tubes placés dans la vessie ne déterminent pas la continence, il est nécessaire que les malades portent un appareil dans lequel une cupule métallique bordée de caoutchouc s'applique autour de l'orifice de la cystostomie pour recueillir l'urine qui s'échappe autour du tube. Or, cette cupule constitue pour les malades un véritable supplice.

L'appareil que comporte une cystostomie doit être tout simplement une poche dans laquelle se rend l'extrémité de la sonde de De Pezzer placée dans le trajet de la cystostomie. Si on a employé une sonde de De Pezzer de portion coudée exactement adaptée au trajet de la cystostomie, on peut être certain que les malades ne perdront pas une goutte de liquide par leur trajet, et dans ces conditions, il est tout à fait inutile d'employer l'appareil à cupule, cause pour les malades d'une compression et d'une macération de la peau extrêmement pénible.

Urètre et organes génitaux.

Cancer de la prostate et interférométrie. — On sait combien le diagnostic entre adénome dégénéré et adénome avec noyau de prostatite peut être difficile. R. Gouverneur (*Soc. franç. d'urologie*, 21 janvier 1935) a recherché les renseignements que pourrait donner dans ces cas l'interférométrie. Sur neuf cas où le diagnostic était hésitant, trois fois l'examen interférométrique a donné un résultat négatif affirmant qu'il ne s'agissait pas de cancer, et l'évolution est venue confirmer cette opinion. Dans six cas, le résultat a été positif avec les chiffres suivants :

1° Sujet normal 13,6, sérum malade 20. Ce malade a été réséqué à l'appareil diathermique, et un des fragments examiné a montré une dégénérescence glandulaire ;

2° Le chiffre de l'interférométrie indique qu'il s'agit d'un néoplasme. L'évolution clinique confirme le diagnostic, qui devient une certitude deux mois après la réaction ;

3° L'interférométrie affirme le cancer de la prostate, le malade est réséqué à l'endoscopie et on enlève une série de fragments qui, examinés, ne montrent pas de lésion épithéliomateuse caractéristique, mais les suites cliniques et le toucher rectal affirment qu'on se trouve en présence d'un cancer ;

4° L'examen interférométrique montre qu'il s'agit d'un cancer et on doit, quelques mois après, pratiquer une cystostomie qui confirme l'existence d'un néoplasme ;

5° L'examen interférométrique affirme un néoplasme ; quelque temps plus tard, le malade mourut avec des symptômes rappelant ceux d'une tumeur maligne ;

6° Un malade avait consulté venant de province, et le diagnostic était vraiment très difficile. L'examen interférométrique affirme le néoplasme. Les nouvelles reçues ont montré le bien fondé du diagnostic.

Ce qu'il faut souligner, c'est la spécificité de cette réaction ; cette réaction est absolument spécifique pour une variété spéciale de néoplasme, pour une tumeur d'un organe déterminé, et un de ses cas, le dixième, vient à l'appui de ce que l'auteur affirme. Il s'agit d'un homme qui, au toucher, présentait tous les symptômes d'un épithélioma de la prostate déjà envahissant. Une cystostopie ou une urétroscopie étaient impossibles. L'examen interférométrique vis-à-vis du cancer de la prostate fut négatif. Une cystostomie faite a montré qu'il s'agissait d'une tumeur ulcérée de la base de la prostate, où le doigt pénétrait au niveau d'un cratère bordé d'une série de masses bourgeonnantes friables, qu'on enlève par fragments. Ces fragments, examinés histologiquement, ont montré qu'il s'agissait d'une tumeur maligne de la vessie nettement envahissante, et que le point de départ ne se trouvait pas au niveau de la glande prostatique.

Urétrographie. — Truchot et Vincent (*Soc. franç. d'urologie*, 18 mars 1935) ont pratiqué sur un certain nombre de malades des urétrographies *en position debout, pendant la miction libre*, obtenue après remplissage de la vessie avec une solution de baryte. Cette technique leur semble préférable à l'urétrographie ascendante habituellement utilisée.

La voie mictionnelle est plus près de la physiologie normale et ceci a certainement une importance lorsqu'il s'agit d'une zone sphinctérienne comme le col vésical ou l'urètre membraneux. En comparant les résultats de leur méthode, on constate :

1° Que l'urètre antérieur est incontestablement mieux rempli, mieux moulé par la voie ascendante que par la voie mictionnelle ;

2° Que l'urètre postérieur présente un aspect bien différent dans les deux méthodes. L'urètre postérieur normal est bien mieux dessiné par la méthode mictionnelle et l'on obtient régulièrement son moulage à plein canal, alors que par la voie ascendante il arrive très souvent que l'on ait un trajet filiforme ; inversement, lorsqu'il existe un obstacle au col vésical (maladie du col, adénome, néo), l'urètre postérieur est plus dilaté sur les urétrographies obtenues par voie ascendante, que sur celles obtenues par voie mictionnelle ;

3° Que le calibre vrai de l'urètre, dans les cas de rétrécissement, est incontestablement donné par l'urétrographie mictionnelle ;

4° Que les diverticules, les cavités s'ouvrant dans l'urètre postérieur sont admirablement décelées par les urétrographies ascendantes ; on les voit cependant par la voie mictionnelle et la différence tient à ce que, par voie ascendante, l'urètre postérieur de calibre réduit laisse visibles dans leur entier les cavités injectées, tandis que, par voie mictionnelle, l'urètre postérieur dilaté peut masquer leur origine et même quelquefois tout le diverticule. En revanche, des fistules ayant échappé à l'urétrographie ascendante ont été bien montrées par l'urétrographie mictionnelle ;

5° Que dans l'étude du col vésical l'avantage de l'urétrographie mictionnelle semble considérable.

Par voie rétrograde, le col paraît toujours refoulé, rétracté vers le haut, on peut croire à un adénome, alors que l'urétrographie mictionnelle montre que la vessie bombe à ce niveau.

Par voie rétrograde, la jonction urétro-vésicale est toujours filiforme et l'on peut croire à une inextensibilité du col, alors que par la voie mictionnelle on voit ce col s'ouvrir largement en entonnoir au cours de la miction.

Les altérations anatomiques ou physiologiques du col semblent constantes dans la rétrograde ; elles ne se montrent que quand elles existent dans la mictionnelle.

Les urétrographies par voie rétrograde et par voie mictionnelle ont l'une et l'autre des indications qu'il serait intéressant de préciser, et l'on peut comparer ces deux méthodes de l'examen de l'urètre aux méthodes ascendante et descendante de l'examen du côlon.

Orchi-épididymites non spécifiques. — E. Chauvin, dans un rapport très intéressant et bien documenté, a étudié les orchi-épididymites en dehors de la tuberculose et de la syphilis (*Assoc. franç. d'urologie*, Congrès de 1934). Il élimine rapidement les épididymites médicales des oreillons, de la grippe. les épididymites mycosiques extrêmement rares (14 cas publiés presque tous dus au sporotrichum), les épididymites gonococciques enfin; il insiste cependant sur certaines formes anormales qui créent de très grosses difficultés de diagnostic ; ce sont essentiellement des formes suppurées, qu'il s'agisse d'un petit abcès enkysté, d'une grosse collection purulente d'allure aiguë, prenant parfois une évolution gangreneuse, ou bien d'une collection froide simulant de très près la tuberculose.

Ayant aussi éliminé les orchi-épididymites des affections urinaires chroniques, le rapporteur réserve le nom d'orchi-épididymites *non spécifiques* à des affections cliniquement primitives, qui ne sont dues ni au gonocoque, ni au bacille de Koch, ni au tréponème, ni à aucun germe d'une affection spécifique.

Ces orchi-épididymites sont fréquentes : 12 à 40 p. 100 des épididymes enlevés comme tuberculeux seraient des lésions non spécifiques. On les observe à l'âge moyen de la vie, à la période d'activité génitale ; elles existent aussi chez le nourrisson et le vieillard. Les traumatismes, les blennorragies antérieures seraient pour beaucoup des causes favorisantes.

Tous les germes peuvent se localiser sur la glande génitale, mais les plus fréquemment rencontrés sont le colibacille et le staphylocoque ; plus rarement sont en cause l'entérocoque, le pneumocoque, le streptocoque, le proteus. Ces germes arrivent de foyers lointains (intestinaux, pharyngés, cutanés, pulmonaires) par deux voies essentielles : la voie sanguine et la voie urinaire descendante.

Le plus souvent, semble-t-il, les microbes amenés par bactériurie infectent le carrefour uro-génital ; de la prostate et des vésicules séminales, l'infection gagnerait l'épididyme par voie lymphatique ou canaliculaire.

La symptomatologie de ces orchi-épididymites non spécifiques rappelle de très près celle des autres orchi-épididymites. Le début est aigu, le plus souvent, avec douleur locale, élévation thermique.

A la période d'état, ces orchi-épididymites se présentent sous trois grandes formes :

a. Une forme aiguë où très rapidement apparaît une tuméfaction de tout l'épididyme qu'accompagnent des signes généraux intenses, qui d'ailleurs vont diminuer, puis disparaître en six à quinze jours, en même temps que les lésions génitales rétrocèdent, laissant à leur suite un noyau fibreux indolore ;

b. Une forme subaiguë, dont le début peut être soit torpide, soit aigu, mais dont l'évolution est longue et traînante, la guérison ne survenant qu'en quelques semaines ou en quelques mois;

c. Une forme chronique qui se traduit par une simple tuméfaction épididymaire plus ou moins localisée, sensible à la pression. La guérison n'en est qu'exceptionnellement rapide; le plus souvent l'évolution est traînante, sans tendance à la guérison.

Toutes ces formes peuvent suppurer, toutes surtout peuvent récidiver soit du même côté, soit du côté opposé.

Suivant le germe, la symptomatologie et l'évolution diffèrent un peu. Au colibacille sont dues les épididymites aiguës et récidivantes; au staphylocoque les épididymites chroniques à début torpide, sans prodromes fébriles.

Envisageant alors les épididymites amicro-

biennes, le rapporteur en discute l'origine : sont-elles de nature tuberculeuse malgré l'absence de lésions spécifiques? sont-elles dues à un virus filtrant ? sont-elles la seule manifestation d'une maladie infectieuse inapparente (orchite ourlienne sans oreillons), ou mieux encore sont-elles dues à l'autostérilisation spontanée d'une collection microbienne ?

Toutes ces épididymites ne sont pas menaçantes *quoad vitam*, mais dans leurs formes bilatérales elles peuvent entraîner la stérilité, par obstruction des canaux épididymaires.

Le diagnostic des formes aiguës est à faire avec les orchi-épididymites gonococciques ; la notion d'une urétrite le rend facile ; on sait d'ailleurs qu'au cours de la blennorragie, l'épididymite peut être due à des pyogènes associés au gonocoque.

Les formes chroniques doivent être distinguées des formes tuberculeuses : on sait combien l'erreur est fréquente. Le début fébrile, l'existence d'antécédents intestinaux, cutanés, pharyngés, l'absence d'antécédents tuberculeux, l'atteinte totale de l'épididyme en cas de forme nodulaire, l'absence de lésions déférentielles ou l'existence d'une funiculite diffuse, la sensibilité des lésions sont des arguments en faveur de l'orchi-épididymite non spécifique.

Dans les formes extrêmement torpides et nodulaires la guérison ou la régression en quelques semaines sous l'influence du repos montre la nature tuberculeuse de l'affection.

L'examen du pus des abcès, du liquide d'hydrocèle, du suc prostatique et des urines peut aussi fournir au diagnostic des arguments de valeur.

Parfois, cependant, l'épididymectomie est pratiquée, si grande est la ressemblance avec une lésion tuberculeuse, et c'est l'examen histologique qui révèle l'erreur.

Le traitement doit être essentiellement conservateur, traitement médical auquel on pourra adjoindre la vaccinothérapie, bien qu'elle ait peu donné au rapporteur ; pour éviter les récidives, il est très important de traiter les foyers originels. Le traitement chirurgical ne serait de mise que dans les formes suppurées (drainage de l'abcès) et dans certaines formes chroniques justiciables de l'épididymectomie.

ACTUALITÉS MÉDICALES

A propos du cancer développé sur moignon de col après hystérectomie subtotale.

On classe généralement les cancers survenant sur col restant de manière un peu globale.

CLAUDE BÉCLÈRE (*Bulletin de la Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris*, juin 1935, p. 372) demande que la distinction soit faite entre les cancers *primitifs*, développés longtemps après une intervention faite pour lésion certainement bénigne, et les *récidives* de cancer existant déjà au moment de l'intervention. Les premiers seuls méritent le nom de cancer développé sur moignon de col restant : ce sont presque toujours des épithéliomas pavimenteux. Les seconds, au contraire, sont la continuation de cancers passés inaperçus, soit cancers du corps (et il faut noter leur apparition possible *avant* la ménopause), soit cancers endocervicaux.

Apportant la statistique du Memorial Hospital de New-York, Claude Béclère montre que sur 2 600 malades, 67 seulement, soit 2,6 p. 100, présentèrent un cancer développé sur moignon de col.

Parmi ces malades, 14 p. 100 seulement restent guéries après cinq ans alors que le pourcentage pour cancer habituel est de 20 à 24 p. 100.

ET. BERNARD.

Tuberculose iléo-cæcale et exclusion unilatérale.

L'accord semblait s'être fait il y a quelques années sur le traitement chirurgical de la tuberculose iléo-cæcale.

En dehors des cas d'exception, il semblait que l'exérèse puisse rallier tous les suffrages, la technique de cette exérèse étant réglée de manière absolument rituelle.

P. SANTY, reprenant les résultats à distance de vingt opérés de tuberculose iléo-cæcale, compare dix résections et dix exclusions unilatérales (*Lyon chirurgical*, juillet-août 1935, p. 466). Sur les dix résections, cinq sont morts entre un et six ans après intervention, soit de récidive colique, soit de tuberculose rénale ou pulmonaire. Un opéré est resté fistuleux après de nombreuses interventions échelonnées sur six années.

Quatre seulement ont eu d'excellents résultats.

Par contre, les dix exclusions ont donné trois morts rapides, en quelques mois. Il s'agissait de sujets de plus de cinquante ans, en état de cachexie tuberculeuse ou de subocclusion. Les sept autres ont donné de très bons résultats, bien que certains fussent de grands malades.

L'auteur conclut donc que, dans un bon nombre de cas de tuberculose iléo-cæcale, l'exclusion unilatérale, combinée à l'héliothérapie et aux cures climatiques, suffit à obtenir la guérison définitive.

Il est bien certain que, si les circonstances l'exigeaient, l'exérèse secondaire serait toujours possible.

ET. BERNARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

L'ÉPREUVE DE LA GALACTOSURIE DANS LA LITHIASE VÉSICULAIRE

ÉTUDE FONCTIONNELLE DU FOIE

PAR

M. CHIRAY, G. ALBOT, M. DEPARIS et G. TSANGRIDIS

La constance des altérations morphologiques du foie au cours des cholécystites chroniques et plus particulièrement des cholécystites lithiasiques est bien admise actuellement. Divers auteurs étrangers y ont consacré plusieurs mémoires, parmi lesquels nous citerons ceux de Graham, de Mac Carthy, de Tietze et Winkler, de Flint, de Koster, Golzieher et Collum, de Corachan, Villardell et Corachan Llort.

L'un de nous (1), reprenant avec J. Caroli cette étude morphologique, retrouvait récemment cette atteinte constante. Mais il distinguait les hépatites satellites corticales dont les lésions vont en décroissant rapidement quand on s'éloigne de la capsule et les hépatites satellites diffuses dans lesquelles les lésions sont également réparties à tous les lobules superficiels et profonds. Cette distinction, initialement basée sur la morphologie des altérations observées, nous apparaît aujourd'hui comme capitale du point de vue anatomo-clinique et anatomo-fonctionnel. Les hépatites corticales semblent être en effet « comme un effet stabilisé tardif, régressif de poussées d'hépatite plus diffuse », et sont en tout cas sans gros retentissement clinique ou fonctionnel. A l'inverse, l'hépatite diffuse, sur l'importance de laquelle l'un de nous est revenu depuis (2), est une réaction inflammatoire diffuse de tous les éléments parenchymateux du foie. C'est à cette lésion que correspondent les divers troubles fonctionnels hépatiques accompagnés ou non d'ictère qui viennent compliquer les cholécystites. Ce retentissement s'explique par l'inhibition, même légère, même momentanée, de tous les éléments nobles du foie.

En pratique, il est donc important non pas de savoir s'il existe des lésions anatomiques paralithiasiques du foie qui sont constantes, mais de reconnaître l'existence possible et d'apprécier l'importance d'une hépatite satellite diffuse qui est inconstante, variable et domine souvent le pronostic. Grâce à la galactosurie provoquée, étudiée par la « méthode des concentrations fractionnées » de Noël Fiessinger, F. Thiébaut et J. Dieryck (3), il semble que la chose soit possible. Étudiant les rapports qui existent entre les troubles de la fonction galactopexique ou de la diurèse et les lésions histologiques des hépatites parenchymateuses diffuses, Noël Fiessinger, F. Thiébaut et G. Albot (4) ont apporté deux observations de lithiase vésiculaire sans complication mécanique où l'on saisit ce parallélisme des troubles fonctionnels et des lésions anatomiques. Plus récemment, Donati (5), reprenant la même étude sur 17 cas de cholécystites lithiasiques, a cherché à établir « une distinction entre altérations importantes et altérations partielles sans importance clinique » et conclut qu' « en général, le rapport anatomo-fonctionnel est évident ». Il signale en outre le retour du fonctionnement hépatique à la normale après cholécystectomie.

Depuis que nous employons systématiquement la méthode des concentrations galactosuriques, nous nous sommes également efforcés de discri-

(1) G. ALBOT et J. CAROLI, Les hépatites satellites de cholécystites chroniques (*Ann. d'anatomie pathologique*, t. VIII, nº 3, mars 1931). — G. ALBOT, Hépatites et cirrhoses. Masson, Paris, 1931.

(2) GUY ALBOT, La notion d'hépatite diffuse ; sa valeur et ses manifestations anatomo-cliniques (*La Science médicale pratique*, 1er janvier 1934).

(3) F. THIÉBAUT, Épreuves biologiques dans les ictères. Masson, Paris, 1932. — N. FIESSINGER, F. THIÉBAUT et J. DIERICK, L'épreuve de la galactosurie dans les ictères (*Ann. de méd.*, t. XXXI, nº 2, février 1932).

Nous rappellerons succinctement en quoi consiste la méthode des concentrations galactosuriques fractionnées mise au point par F. Thiébaut, dans le service du professeur Noël Fiessinger. Cette méthode, en calculant la concentration du galactose dans les urines de vingt-quatre heures recueillies en quatre fois, tient compte à la fois et de la diurèse et de l'élimination de galactose en grammes. Voici comment nous procédons. Le sujet à explorer doit être à jeun depuis minuit. On le fait uriner à 7 heures moins le quart et l'on jette ces urines. A 7 heures, il absorbe 40 grammes de galactose dissous à l'avance dans 200 centimètres cubes d'eau tiède. Il garde la diète pendant vingt-quatre heures, se contentant de boire 1 500 centimètres cubes d'eau en tout ; ou bien il déjeune et dîne comme d'habitude en ayant soin de ne rien prendre entre 7 heures et 11 heures du matin. Les urines sont recueillies dans quatre bocaux numérotés : le premier bocal contient les urines de 7 à 9 heures ; le deuxième les urines de 9 à 11 heures ; le troisième les urines de 11 à 17 heures ; le quatrième les urines de la nuit, de 17 heures à 7 heures du lendemain matin. Le volume d'urine de chaque échantillon est mesuré et le dosage du sucre fait dans chaque échantillon à l'aide de la liqueur de Fehling titrée. Avec les promoteurs de la méthode, nous considérons que le taux de concentration de galactose dans les deux premiers échantillons ne dépasse pas normalement 5 p. 1 000.

(4) NOEL FIESSINGER, F. THIÉBAUT et G. ALBOT, Rapports entre les troubles de la fonction galactopexique et les lésions histologiques des hépatites (*Ann. de médecine*, t. XXXI, nº 3, mars 1932, p. 297).

(5) DONATI, Valeur diagnostique et pronostique des altérations anatomo-fonctionnelles du foie dans la chirurgie des voies biliaires (*Bulletins et mémoires de la Société nationale de chirurgie*, séance du 30 janvier 1935, p. 139).

miner au cours de la lithiase vésiculaire les hépatites satellites diffuses graves, celles qui sont bénignes et celles qui sont négligeables. Cette étude nous a souvent rendu de grands services dans l'appréciation des indications thérapeutiques. Devant la portée pratique de la chose, nous jugeons utile de joindre nos observations cliniques et biologiques aux documents anatomocliniques publiés par l'un de nous avec Noël Fiessinger et F. Thiébaut et aux faits récemment rapportés par Donati.

Parmi les nombreux cas de lithiase vésiculaire observés au cours de ces dernières années dans notre service de l'hôpital Bichat, nous n'avons retenu que 14 observations dans lesquelles le diagnostic de cholécystite lithiasique était indiscutable (calculs visibles à la radiographie ou cholécystites lithiasiques vérifiées opératoirement) ; nous avons éliminé les cas de calculs du cholédoque qui posent un problème différent.

***

Certaines hépatites diffuses satellites de la lithiase biliaire réalisent des ictères hépatolytiques absolument indépendants de toute obstruction des voies biliaires. Les unes peuvent être graves, voire mortelles ; le professeur Carnot, H. Bénard et J. Caroli, P. Harvier et J. Caroli en ont rapporté des exemples. Les autres, et ce sont les plus nombreuses, restent bénignes, fugaces ou prolongées, uniques ou récidivantes. Deux de nos observations concernaient des cas de ce genre.

OBSERVATION I. — Mme Auz..., soixante-treize ans. Lithiase biliaire n'ayant entraîné que quelques troubles digestifs vagues et tardivement révélée par un ictère variable, léger, sans fièvre. Une cholécystographie (22 juin 1934) montre une vésicule colorée avec aspect granité dû à de multiples petits calculs.

La malade est examinée à l'occasion d'une première poussée d'ictère. *Le 12 juin* 1934, une première concentration galactosurique provoquée donne une formule d'hépatite diffuse aiguë.

	Volume d'urines, en cc.	Concentration du galactose p. 1 000.	Poids de galactose en grammes.
I......	57 c.c.	31,44 °/oo	1,792 gr.
II......	43 —	2,31 —	0,099 —
III......	162 —	1,60 —	0,259 —
IV......	387 —	0,74 —	0,286 —
	649 c.c.	3,75 °/oo	2,436 gr.

L'ictère s'accentue le surlendemain après une poussée douloureuse épigastrique.

Le 18 juin, l'ictère ayant presque disparu, la température est à 37°,4, la concentration galactosurique donne un résultat encore anormal, mais moins que le précédent, bien que l'élimination du galactose en grammes soit supérieure.

I......	73 c.c.	24,44 °/oo	2,584 gr.
II......	30 —	2,75 —	0,082 —
III......	117 —	1,37 —	0,160 —
IV......	340 —	0,88 —	0,299 —
	560 c.c.	5,58 °/oo	3,125 gr.

Le 4 juillet, la malade étant convalescente et anictérique, la concentration galactosurique devient normale

I......	170 c.c.	5,98 °/oo	1,016 gr.
II......	80 —	0,90 —	0,072 —
III......	140 —	1,37 —	0,191 —
IV......	430 —	0,75 —	0,322 —
	820 c.c.	1,95 °/oo	1,061 gr.

Le 11 juillet, la malade sort guérie.

OBS. II. — Mme Leb..., quarante-sept ans. Dyspepsie lithiasique évoluant depuis des années. Vésicule non visible par cholécystographie. Au tubage duodénal on n'obtient pas de réponse vésiculaire.

La concentration galactosurique, *le 26 novembre* 1934, donne un résultat normal.

I......	110 c.c.	3,364 °/oo	0,370 gr.
II......	45 —	2,733 —	0,122 —
III......	360 —	2,322 —	0,835 —
IV......	88 —	3,756 —	0,330 —
	603 c.c.	2,720 °/oo	1,657 gr.

La malade fait quelques jours plus tard une poussée douloureuse, fébrile et ictérique. La concentration galactosurique montre alors un résultat d'hépatite diffuse légère.

I......	20 c.c.	19,618 °/oo	0,392 gr.
II......	19 —	7,621 —	0,144 —
III......	410 —	1,014 —	0,415 —
IV......	900 —	0,500 —	0,450 —
	1 349 c.c.	0,960 °/oo	1,301 gr.

Après un ictère de huit jours, l'état s'améliore ensuite. La malade est opérée le 17 décembre 1934. Cholécystostomie. Guérison.

L'évolution des troubles de la galactopexie suit donc ici celle de l'ictère comme il est courant de l'observer, et ces deux cas ne font que confirmer une notion déjà classique.

Par ailleurs, certaines hépatites satellites importantes ne se révèlent pas par de l'ictère, mais seulement par de la fièvre avec une hépatomégalie douloureuse. Tout au plus existe-t-il parfois une légère teinte subictérique des conjonctives, très passagère d'ailleurs. Si l'on ne se fiait qu'à l'importance de l'ictère pour apprécier la gravité de l'hépatite diffuse, on pourrait considérer celle-ci comme négligeable, alors qu'il n'en est rien. On conçoit l'importance de ces faits du point de vue des indications opératoires. MM. Noël Fiessinger, F. Thiébaut et G. Albot rapportent dans leur mémoire une observation de ce type (obs. III).

Dans un de nos cas, l'hépatite très sérieuse ne s'est pas manifestée par la fièvre et une hépatomégalie douloureuse, mais seulement par des troubles digestifs vagues et une atteinte importante de l'état général succédant à une colique hépatique.

OBS. III. — Mme Guer..., trente-quatre ans, jusque-là bien portante, présente le 9 novembre 1932 une colique hépatique typique sans ictère, ni fièvre. Les jours suivants, la malade ressent des troubles digestifs, des douleurs abdominales vagues ; l'asthénie est considérable. A l'examen, la zone vésiculaire se montre sensible, mais seulement en position assise. Le tubage duodénal, le 14 novembre 1932, ne donne pas de réponse vésiculaire. Une cholécystographie, le 16 novembre 1932, révèle la présence de plusieurs calculs à facettes.

Une première concentration galactosurique provoquée le *14 novembre 1932*, c'est-à-dire cinq jours après la colique hépatique révélatrice, décèle une hépatite diffuse très importante :

I......	49 c.c.	30,70 °/oo	1,504 gr.
II......	170 —	2,91 —	0,494 —
III......	265 —	1,02 —	0,270 —
IV......	730 —	0,95 —	0,693 —
	1 214 c.c.	2,43 °/oo	2,961 gr.

Après quatorze jours de repos et de traitement, une seconde concentration galactosurique, *le 28 novembre 1932*, fournit un résultat subnormal

I......	100 c.c.	8,00 °/oo	1,280 gr.
II......	135 —	2,40 —	0,324 —
III......	420	0,76 —	0,319
IV......	940 —	0,53 —	0,502 —
	1 655 c.c.	0,865 °/oo	1,423 gr.

On juge le moment venu d'intervenir et, le 8 décembre 1932, on pratique une cholécystectomie. Les suites sont excellentes. Cependant, vingt-deux jours après l'intervention, une troisième concentration galactosurique, le *30 décembre 1932*, montre un résultat un peu anormal, reflet probable du choc opératoire et anesthésique.

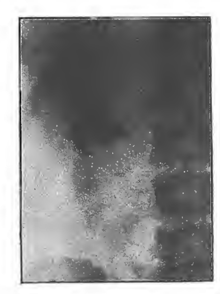
I......	101 c.c.	12,43 °/oo	1,260 gr.
II......	97 —	2,42 —	0,234 —
III......	417 —	0,358 —	0,358 —
IV......	636 —	1,125 —	0,716 —
	1 251 c.c.	2,05 °/oo	2,568 gr.

C'est seulement quelques semaines plus tard que se manifestent les premiers résultats de l'intervention. La malade augmente de poids et, lorsqu'elle est revue le 22 juin 1933, elle ne souffre plus, l'appétit est excellent ; elle a repris 6 kilogrammes, l'état général est floride.

Dans les cas de ce genre, seules les épreuves fonctionnelles, notamment celle des concentrations galactosuriques, peuvent déceler l'hépatite et en mesurer la gravité souvent supérieure à ce que l'on pourrait supposer. Ces épreuves permettent en outre de choisir le moment opportun pour une intervention chirurgicale. Dans notre cas, le retentissement hépatique, qui fut minime, aurait peut-être été grave si l'on était intervenu alors que la malade était en pleine poussée d'hépatite.

On connaît la fréquence des subictères qui durant vingt-quatre heures suivent une colique hépatique. Les anciens auteurs les attribuaient à l'action mécanique de la migration d'un calcul dans le cholédoque et, de fait, on retrouve parfois, mais en réalité rarement, ce calcul par le tamisage des selles. Aussi nous paraît-il probable que ce subictère passager correspond à une hépatite satellite diffuse légère et fugace. Deux de nos observations militent en faveur de cette interprétation.

OBS. IV. — M. Tor.., cinquante et un ans. Lithiase biliaire se manifestant pendant longtemps par des crises douloureuses, irrégulières et s'accompagnant, depuis peu, d'ictère avec décoloration des matières. La radiographie montre une vésicule à peine opacifiée et contenant quelques petits calculs ; de plus, il existe un calcul du bassinet droit en branche de corail (fig. 1). Le malade est amaigri, présente du subictère conjonctival. La pression de la région vésiculaire est douloureuse.



OBS. IV. — Cholécystographie positive : petits calculs dans le fond de la vésicule qui s'opacifie légèrement par le tétraïode. Volumineux calcul du bassinet droit (fig. 1).

Après une colique hépatique suivie de subictère passager, les concentrations galactosuriques donnent, le *22 juin 1932*, un résultat nettement, quoique légèrement, anormal.

I......	70 c.c.	11,25 °/oo	0,790 gr.
II......	44 —	10,53 —	0,464 —
III......	123 —	2,54 —	0,313 —
IV......	380 —	1,78 —	0,675 —
	617 c.c.	3,64 °/oo	2,242 gr.

Le malade étant mis au repos et au régime, l'amélioration des concentrations galactosuriques coïncide avec

l'amélioration clinique. *Le 29 juin 1932*, elles donnent le résultat normal suivant :

I......	86 c.c.	5,95 °/oo	0,510 gr.
II......	150 —	4,18 —	0,628 —
III......	170 —	1,32 —	0,224 —
IV......	1 085 —	1,17 —	1,276 —
	1 491 c.c.	1,77 °/oo	2,638 gr.

L'intervention est pratiquée le 9 juillet : cholécystectomie. Le malade revu deux ans après est en excellente santé et a repris 12 kilogrammes.

OBS. V. — Mme Ern..., cinquante-six ans. Crises douloureuses fébriles et ictériques. Amaigrissement et subictère avec un point douloureux vésiculaire. A la cholécystographie, la vésicule n'est pas visible.

A la suite d'une colique hépatique violente, suivie le jour suivant de subictère, le tamisage des selles ne montre pas de calcul. Les concentrations galactosuriques donnent, le lendemain de la colique, *le 17 avril 1932*, un résultat un peu anormal (surtout du fait d'un trouble du rythme urinaire) :

I......	67 c.c.	8,75 °/oo	0,586 gr.
II......	77 —	3,91 —	0,301 —
III......	»	»	»
IV......	1 619 —	1,106 —	1,790 —
	1 763 c.c.	1,606 °/oo	2,677 gr.

Une nouvelle épreuve, le *25 avril 1932*, se montre par contre normale :

I......	110 c.c.	6,88 °/oo	0,756 gr.
II......	107 —	1,40 —	0,149 —
III......	375 —	1,22 —	0,457 —
IV......	1 202 —	0,91 —	1,093 —
	1 794 c.c.	1,36 °/oo	2,455 gr.

Quelques mois plus tard, une troisième épreuve donne les résultats normaux suivants (*24 juin 1932*) :

I......	81 c.c.	5,69 °/oo	0,461 gr.
II......	202 —	0,68 —	0,137 —
III......	315 —	1,58 —	0,496 —
IV......	950 —	0,98 —	0,930 —
	1 548 c.c.	1,315 °/oo	2,024 gr.

Le *5 juillet 1932*, on pratique une cholécystectomie. La vésicule lithiasique scléro-atrophique est entourée de péricholécystite qui rend l'ablation difficile. Le dixième jour, mort par cholépéritoine.

Dans l'observation IV, les chiffres sont nets ; ils le sont moins dans l'observation V. Néanmoins, l'amélioration progressive des concentrations proximales, fonction de celle du rythme de la diurèse, est si régulière qu'elle mérite d'être prise en considération. Il est donc possible que le subictère qui suit les coliques hépatiques, joint à un certain degré d'oligurie et de retard de l'élimination de l'eau, ainsi qu'à un certain degré de galactosurie, extériorise un léger retentissement de la crise douloureuse sur le parenchyme hépatique.

Enfin, même après la cholecystectomie, il peut persister une légère hépatite s'aggravant par poussées successives qui correspondent parfois à des troubles cliniques. Cette hépatite est le plus souvent bénigne et s'améliore après la cure médicale, le repos et le régime. Nous en résumons ici brièvement un exemple.

OBS. VI. — M. Vie..., cinquante-cinq ans. Crises douloureuses fréquentes avec ictère. Point douloureux vésiculaire net. A la cholécystographie, la vésicule ne s'opacifie pas. En juillet 1931, est pratiquée une cholédocotomie avec cholécystectomie qui révèle un gros calcul dans le cystique et la présence de boue biliaire dans le cholédoque. Les suites opératoires sont pénibles.

En *janvier 1932*, surviennent de nouveau plusieurs crises douloureuses intermittentes avec fièvre et ictère passager. Cinq jours après une crise semblable, les concentrations galactosuriques, *le 24 mars 1932*, donnent la réaction de l'hépatite diffuse légère :

I......	210 c.c.	1,614 °/oo	3,391 gr.
II......	152 —	6,276 —	0,274 —
III......	185 —	8,107 —	0,693 —
IV......	434 —	1,895 —	0,546 —
	981 c.c.	4,9 °/oo	4,904 c.c.

Sous l'influence du repos, du régime et de tubages duodénaux, l'état s'améliore. Une nouvelle concentration galactosurique, le *21 juin 1932*, se montre normale :

I......	390 c.c.	5,22 °/oo	2,035 gr.
II......	158 —	1,17 —	0,285 —
III......	110 —	2,41 —	0,265 —
IV......	640 —	1,80 —	1,152 —
	1 298 cc.	2,10 °/oo	3,737 gr.

Le malade présente ultérieurement une tuberculose pulmonaire à laquelle il succombe deux ans plus tard.

Nous avons d'ailleurs l'intention de rapporter ultérieurement une observation de ce genre, mais beaucoup trop complexe pour trouver place ici et dans laquelle s'observaient après une cholécystectomie des poussées cataméniales d'ictère avec gros troubles fonctionnels du foie. De semblables cas montrent donc qu'il faut tenir compte de l'hépatite satellite résiduelle dans le bilan des troubles qui peuvent suivre la cholécystectomie.

***

A côté de ces faits dans lesquels l'atteinte du parenchyme hépatique semble jouer un rôle de premier plan pour le déterminime des symptômes morbides, il est des cas où la lithiase vésiculaire se révèle par des symptômes, parfois très sévères, sans que l'on puisse déceler cliniquement ou fonctionnellement un retentissement hépatique. Il en était ainsi dans les sept cas suivants :

OBS. VII. — Mme Joas..., quarante-deux ans. Les crises douloureuses fébriles suivies de léger subictère datent

de dix ans, durant une quinzaine de jours, se répétant plusieurs fois par an, devenant de plus en plus douloureuses et fébriles (39° lors de la dernière). Elles s'accompagnent récemment d'un amaigrissement de 10 kilogrammes en trois mois. Il y a sensibilité et empâtement de toute la région sous-hépatique. La cholécystographie pratiquée le 10 janvier 1933 révèle une vésicule exclue avec deux calculs visibles. Deux tubages duodénaux ne donnent pas de réponse vésiculaire. Les fonctions pancréatiques paraissent normales.

Les concentrations galactosuriques, le *26 janvier 1933* (en dehors de toute crise), sont normales :

I......	308 c.c.	5,6 °/oo	1,724 gr.
II......	224 —	1,4 —	0,313 —
III......	328 —	1,1 —	0,260 —
IV......	170 —	2,3 —	0,391 —
	1 030 c.c.	2,6 °/oo	2,688 gr.

On se borne à la cholécystostomie, le 2 février 1933, en raison d'adhérences intenses qui font un bloc du pyloroduodénum, du côlon transverse et du foie. A l'ouverture de la vésicule, s'écoule un peu de pus et des débris calculeux. On extrait de gros calculs et on laisse un drain et une mèche. Les suites opératoires sont normales.

La malade revue récemment est en bonne santé : épreuve du galactose normale.

Obs. VIII. — Mme Le L..., cinquante-cinq ans, présente depuis longtemps des crises douloureuses épigastriques anictériques, presque subintrantes, avec fièvre à 39°. L'examen révèle une masse arrondie et très douloureuse dans la région vésiculaire. L'amaigrissement est de 11 kilogrammes en quelques mois. A la cholécystographie on ne voit pas de vésicule colorée mais une image de calcul en anneau au-dessus de l'angle colique. Deux tubages duodénaux ne donnent pas de réponse vésiculaire après sulfate de Mg et huile d'olive.

L'épreuve des concentrations galactosuriques est normale le *14 juin 1932*, au lendemain d'une crise :

I......	118 c.c.	3,08 °/oo	0,363 gr.
II......	48 —	4,02 —	0,193 —
III......	42 —	4,576 —	0,192 —
IV......	565 —	0,885 —	0,500 —
	773 c.c.	1,611 °/oo	1,272 gr.

Le 30 *juin* 1932, la cholécystostomie donne issue à une vésicule énorme avec du pus franc à la ponction. Il y a un calcul à la partie inférieure de la vésicule. Trois mois plus tard, cholectystectomie avec suites opératoires normales.

Le 19 *juin* 1933, les concentrations galactosuriques sont toujours normales :

I......	40 c.c.	6,42 °/oo	0,254 gr.
II......	52 —	1,99 —	0,103 —
III......	220 —	0,95 —	0,209 —
IV......	210 —	1,97 —	0,413 —
	522 c.c.	1,87 °/oo	0,979 gr.

Il s'agissait donc d'une lésion purement locale de la vésicule. C'était une cholécystite chronique lithiasique compliquée de suppuration sans retentissement hépatique important.

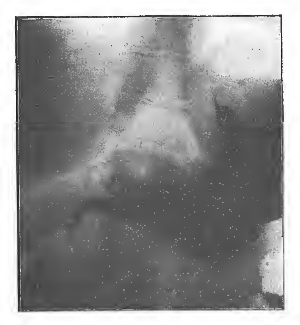
Obs. IX. — Mme Del..., cinquante ans, a présenté en six mois trois crises douloureuses de l'hypocondre droit suivies d'hypercoloration des urines et de diarrhée. La dernière s'est accompagnée de vomissements et a laissé un endolorissement profond et permanent de la région sous-hépatique. Le point douloureux vésiculaire est net. Au tubage duodénal, on n'a pas de réponse vésiculaire après Meltzer et huile chaude. A la cholécystographie se voit une ombre vésiculaire peu colorée.

Les concentrations galactosuriques le *3 novembre 1932* se montrent normales.

I......	141 c.c.	2,27 °/oo	0,320 gr.
II......	106 —	1,65 —	0,175 —
III......	410 —	0,945 —	0,387 —
IV......	605 —	1,030 —	0,622 —
	1 262 c.c.	1,190 °/oo	1,504 gr.

Le 5 novembre 1932, on pratique une cholécystectomie qui révèle deux calculs vésiculaires. La vésicule exclue est atrophique à parois épaissies, coudée, son fond presque tangent à la voie biliaire principale. Les suites opératoires sont normales.

Obs. X. — Mme Dani..., soixante et un ans. A présenté plusieurs coliques hépatiques, fébriles, sans ictère. La dernière a été particulièrement intense, transfixiante, sans



Obs. X. — Cholécystographie négative. La région pylorique et l'antre prépylorique sont attirés à droite et présentent des déformations permanentes qui évoquent l'idée d'une péripylorite et d'une pylorite intense (fig. 2).

vomissements, ni subictère ; elle a laissé après elle, durant quinze jours, une poussée fébrile à 38° et une douleur diffuse des régions épigastrique et sous-hépatique à la palpation. Au tubage duodénal, la réponse vésiculaire paraît tardive et minime après Meltzer-Lyon et huile. A la radiographie, la vésicule est exclue. La région pylorique et l'antre prépylorique sont attirés à droite et déformés, évoquant l'idée d'une péripylorite intense (fig. 2).

Après un mois de repos, les phénomènes locaux s'amendent ; mais il survient une légère rechute avec

poussée fébrile à 38°,5 durant cinq jours. A son occasion, deux examens sont pratiqués.

Les concentrations galactosuriques, *le* 21 *mai* 1934, sont normales.

I......	59 c.c.	1,62 °/oo	0,095 gr.
II......	127 —	1,025 —	0,130 —
III......	320 —	0,94 —	0,300 —
IV......	425 —	1,02 —	0,433 —
	931 c.c.	1,95 °/oo	1,818 gr.

L'étude de la sécrétion pancréatique externe provoquée par la sécrétine (Dr Bolgert) donne une réponse pancréatique immédiate, peu abondante, avec légère déficience pancréatique surtout nette pour la lipase (valeur lipasique : 23,6, et valeur tryptique : 9,1). On conclut à une pancréatite vraisemblable.

Le 28 *mai* 1934 est faite une cholécystectomie avec drainage du cholédoque. La vésicule distendue contient 40 centimètres cubes de bile épaisse et trouble, de la boue biliaire et des calculs à facettes. La paroi vésiculaire est grosse et œdémateuse, le pédicule hépatique épaissi et le pancréas nettement gros et dur. Le cholédoque paraît dilaté et perméable. Les suites opératoires sont normales.

En somme : cholécystite lithiasique avec péricholécystite, pancréatite et péripylorite très accentuées. Retentissement hépatique minime.

Obs. XI. — Mme Deck..., quarante-huit ans, présente depuis de nombreuses années des douleurs rhumatismales, des troubles endocriniens multiples et une cellulite très étendue. Depuis janvier 1933, sont apparues après les repas des douleurs épigastriques vives, à irradiation transfixiante, suivies souvent de vomissements et entraînant un amaigrissement et une fatigue extrêmes. L'examen physique est négatif, mais, à l'occasion d'une radiographie gastrique, on découvre une vésicule allongée, bourrée de petits calculs opaques aux rayons X. Au tubage duodénal, il y a une légère réponse vésiculaire.

Les concentrations galactosuriques, *le* 13 *avril* 1933. sont normales.

I......	230 c.c.	1,99 °/oo	0,460 gr.
II......	114 —	0,91 —	0,130 —
III......	160 —	1,25 —	0,200 —
IV......	730 —	1,16 —	0,350 —
	1 234 c.c.	1,315 °/oo	1,613 gr.

A noter aussi la cholestérinémie à 1,85 et la bilirubinémie à 15 milligrammes.

Actuellement, la malade est considérablement améliorée du point de vue local et général par des injections de gluconate de calcium.

En somme : lithiase vésiculaire pure apparue dès le jeune âge, associée à de gros troubles endocriniens, se révélant par une dysepsie lithiasique ; aucun retentissement hépatique. La vésicule est restée perméable et probablement peu enflammée.

Obs. XII. — M. Pert..., cinquante-quatre ans, consulte pour des douleurs gastriques rythmées par les repas, à horaire tardif (quatre heures), accompagnées parfois de vomissements, sans fièvre, ni ictère. Il s'agit en somme de l'aspect le plus pur d'une dyspepsie d'emprunt d'origine lithiasique. En effet, la radiographie montre l'accrochage du pylore à la région vésiculaire et un calcul biliaire solitaire opaque aux rayons (fig. 3).



Obs. XII. — Cholécystographie négative. Accrochage du pyloro-duodénum à la région vésiculaire qu'occupe un calcul biliaire solitaire (fig. 3).

Les concentrations galactosuriques, *le* 14 *janvier* 1935, sont normales :

I......	335 c.c.	3,341 °/oo	1,119 gr
II......	445 —	0,500 —	0,222 —
III......	250 —	1,186 —	0,296 —
IV......	700 —	1,277 —	0,855 —
	1 730 c.c.	1,440 °/oo	2,492 gr.

Le malade est mis au régime et au traitement médical.

En somme : dyspepsie gastrique d'emprunt d'origine lithiasique absolument pure.

Obs. XIII. — Mme Fro..., âgée de cinquante-neuf ans, présente depuis l'âge de trente ans de la dyspepsie biliaire, entrecoupée de crises douloureuses légères sous-hépatiques à irradiations scapulaires. En outre, on observe une maladie de Raynaud avec sclérodactylie et de petites poussées de fièvre. On sent une masse légèrement douloureuse sous le bord inférieur du foie. Celui-ci est augmenté de volume (12 centimètres). A la cholécystographie on trouve un volumineux calcul gros comme une grosse noix dans le fond de la vésicule ; le reste de celle-ci est faiblement coloré par le tétraïode. Au tubage duodénal, on a une légère réponse vésiculaire après deux Meltzer-Lyon.

Les concentrations galactosuriques donnent, *le* 21 *juin* 1933, un résultat à peine anormal :

I......	70 c.c.	7,17 °/oo	0,501 gr.
II......	56 —	1,93 —	0,108 —
III......	720 —	traces	traces
IV......	850 —	—	—
	1 696 c.c.	0,360 °/oo	0,609 gr.

Le 27 juin, la cholécystectomie extirpe deux gros calculs dans la vésicule. La paroi vésiculaire est enflammée ; une mèche est laissée au contact brèche.

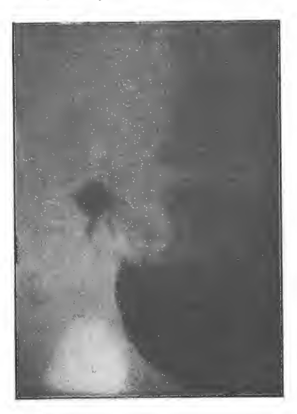
Le *28 juillet 1933*, les concentrations galactosuriques donnent un résultat un peu anormal (du fait d'un léger trouble de la diurèse) mais, somme toute, négligeable :

I......	56 c.c.	9,54 °/oo	0,534 gr.
II......	50 —	2,60 —	0,130 —
III......	140 —	0,84 —	0,117 —
IV......	330 —	0,47 —	0,155 —
	576 c.c.	1,60 °/oo	0,936 gr.

En *janvier 1934*, la malade est revue en excellent état.

Dans certains cas, qu'il est impossible de séparer des précédents, le retentissement hépatique existe ; mais il est minime en comparaison de l'importance des autres symptômes observés. Il n'a pas de valeur défavorable pour le pronostic et ne doit pas être considéré comme une contre-indication à une intervention chirurgicale quand celle-ci est par ailleurs nécessaire. Dans le cas suivant, nous avons d'ailleurs observé la disparition de ce trouble fonctionnel minime après la cholécystectomie.

Obs. XIV. — Mme Hersk..., quarante-trois ans, présente depuis dix-sept ans des crises de colique hépatique



Obs. XIV. — Déformation constante du bulbe duodénal (fig. 4).

Depuis huit mois, elle souffre de façon subintrante et les crises prennent une intensité telle que nous en avons rarement observé de semblables. L'amaigrissement est important. La dernière crise a lieu sous nos yeux : douleur atroce se prolongeant cinq ou six jours, s'accompagnant de fièvre à 38° ou 39° pendant dix jours ; pas d'ictère ; mais présence de pigments et de sels biliaires dans les urines. La radiographie, le 23 mars 1932, montre l'absence d'opacification vésiculaire par le tétraïode, un spasme pylorique, une grosse déformation du bulbe qui est petit, rétracté et douloureux (fig. 4).

Les concentrations galactosuriques, *le 30 mars 1932* (en pleine crise douloureuse et fébrile), aboutissent à un résultat légèrement anormal :

I......	39 c.c.	10,78 °/oo	0,420 gr.
II......	27 —	6,60 —	0,179 —
III......	84 —	5,00 —	0,429 —
IV......	400 —	2,48 —	1,010 —
	550 c.c.	3,7 °/oo	2,038 gr.

Après cessation de la crise, repos et amélioration clinique, un trouble fonctionnel encore plus minime et négligeable persiste, qui porte plus particulièrement sur le métabolisme de l'eau. Une deuxième épreuve donne *le 6 avril 1932* :

I......	20 c.c.	7,37 °/oo	0,147 gr.
II......	15 —	7,10 —	0,107 —
III......	132 —	2,07 —	0,382 —
IV......	425 —	1,84 —	0,786 —
	642 c.c.	2,2 °/oo	1,422 gr.

Le *13 mai* a lieu l'intervention chirurgicale, particulièrement difficile (fig. 5).

Dès l'ouverture de l'abdomen, on tombe sur une grosse périviscérite du carrefour sous-hépatique.

On aperçoit une masse en battant de cloche, à pôle inférieur complètement libre, incluse dans le mésocôlon transverse et qui se prolonge en haut et à droite jusque sous le foie à la face inférieure duquel elle se trouve appendue. Cela fait penser à un hydrocholécyste. On sectionne le pédicule qui est très arborescent et on s'aperçoit alors qu'il s'agit d'un rein droit ectopique. Son pôle inférieur a basculé en avant, s'est placé devant le duodénum, très antérieur, juste sous la face inférieure du foie. La néphrectomie s'impose.

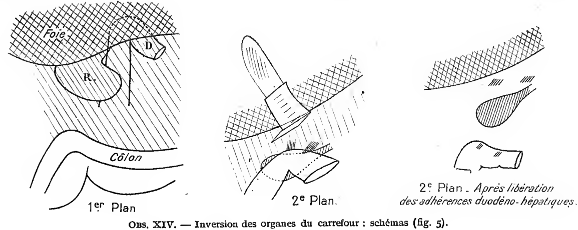
Sur le second plan, on tombe sur une nouvelle anomalie. La vésicule, alors qu'elle devrait se trouver devant le duodénum, se cache derrière lui. L'angle duodénal est attiré en rideau devant la vésicule et fixé par deux adhérences serrées à la face inférieure du foie. On libère les adhérences et on récline le duodénum en bas.

La vésicule apparaît ; elle est petite, rétractile, à parois épaissies et blanchâtres ; sa cavité très restreinte ne contient plus que quelques débris de calculs. Cholécystectomie. Mèches, Guérison.

Après l'opération, une troisième épreuve pratiquée le *31 mai 1932* est normale :

I......	132 c.c.	1,03 °/oo	0,135 gr.
II......	166 —	0,95 —	0,157 —
III......	190 —	1,12 —	0,212 —
IV......	1 105 —	0,66 —	0,729 —
	1 593 c.c.	0,77 °/oo	1,233 gr.

En somme : cholécystite lithiasique ancienne infectée, probablement en partie vidée par fistule cholécysto-duodénale ; grosse périviscérite du carrefour avec inver-



Obs. XIV. — Inversion des organes du carrefour : schémas (fig. 5).

sion des organes, contrastant avec l'intensité des signes locaux, participation hépatique très légère et négligeable.

A l'inverse des six premiers cas, dans les huit derniers, nous nous trouvons donc en présence d'une cholécystite lithiasique, véritable maladie locale sans participation hépatique. Dans ces cas signalons, en opposition avec les délabrements locaux, les heureuses suites opératoires habituelles et, en tout cas, l'absence de complications proprement hépatiques.

***

Ces quelques observations nous ont paru intéressantes à rassembler et à ajouter au dossier des hépatites satellites des cholécystites lithiasiques. Au cours de celles-ci, l'épreuve des concentrations galactosuriques, telle que nous la pratiquons, s'avère d'une grosse utilité.

Elle permet d'apprécier l'importance de l'hépatite satellite diffuse lorsqu'elle existe, d'en suivre l'évolution, et d'intervenir au moment convenable. Ce contrôle ne peut pas être réalisé par l'observation des autres signes cliniques.

Indépendamment de cette utilité pratique immédiate, l'étude des concentrations galactosuriques apporte un autre enseignement précieux. Elle permet d'opposer deux groupes de cholécystites calculeuses très différentes par leurs signes cliniques, par le bilan des lésions, par les indications et le pronostic opératoire. Entre ces deux groupes peuvent d'ailleurs prendre place des cas mixtes qui combinent les deux sortes de complications de la lithiase vésiculaire pure, mais ces cas sont relativement rares.

Le premier groupe est fait des hépato-cholécystites, c'est-à-dire des cholécystites qu'accompagne une hépatite satellite diffuse importante. On y retrouve une gamme de troubles fonctionnels de gravité décroissante, depuis les formes ictériques, les formes digestives, jusqu'aux formes frustes. Nous n'insisterons pas sur la fragilité opératoire de ces malades, sur l'importance des concentrations galactosuriques provoquées pré-opératoires qui permettent d'éloigner le danger d'un ictère grave post-opératoire.

Le second groupe comprend des affections purement vésiculaires. Parfois, il s'agit véritablement de cette « lithiase vésiculaire sans complications » dont a parlé l'un de nous avec A. Lomon (1) et de ses trois aspects cliniques particuliers : la dyspepsie lithiasique, la lithiase paroxystique et la lithiase torpide continue. D'autres fois, l'affection est beaucoup plus grave, se complique localement de suppuration, d'adhérences qui bouleversent les rapports des organes du carrefour sous-hépatique. Mais dans tous les cas il s'agit d'une affection locale, purement chirurgicale, pourrait-on dire. La participation hépatique est fonctionnellement inexistante. Il y a peut-être des lésions morphologiques du foie, mais il n'y a pas d'hépatite diffuse stallite, et c'est là le point important. Dans ces cas, tout le pronostic opératoire réside dans les difficultés opératoires qui peuvent se rencontrer, dans la crainte de complications locales et non dans les accidents hépatiques.

Avant de prendre une décision thérapeutique, il est donc d'un grand intérêt d'explorer fonctionnellement le foie des malades atteints de lithiase vésiculaire, en même temps qu'on tentera d'apprécier la gravité des lésions locales vésiculaires et périvésiculaires. Cela permet de préjuger des suites et de la gravité de l'intervention.

(1) M. Chiray et A. Lomon, Diagnostic de la lithiase vésiculaire sans complications (*Paris médical*, n° 26, 28 juin 1930, p. 597).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE PAR VOIE VEINEUSE AU MOYEN DE L'ÉTHO-BUTYL-ÉTHYL-MALONYLURÉE

(Éthyl-Sonéryl, 117 R. P.)

PAR

B. DESPLAS
Chirurgien de l'hôpital des Petits-Ménages.

L. LAUNOY
Professeur à la Faculté de pharmacie de Paris.

Dr G. CHEVILLON
Médecin-anesthésiste.

Nous présentons ici les résultats globaux de 52 observations d'anesthésies par voie veineuse au moyen de l'éthobutyléthylmalonylurée que, par commodité, nous désignerons dans cette note sous le nom d'éthyl-sonéryl. Ce travail est actuellement la dernière étape des recherches, que nous poursuivons par paliers depuis 1931, sur la narcose par voie veineuse.

Les malades soumis à l'éthyl-sonéryl appartiennent à toutes les catégories, il y a même 5 enfants.

Nous serions heureux que tous ceux qui s'intéressent aux anesthésies par voie veineuse utilisent l'éthobutyléthylmalonylurée qui nous a donné satisfaction.

Depuis 1931, nous nous sommes attachés à l'étude de l'anesthésie générale au moyen des barbituriques. Nos premières recherches ont été poursuivies avec le sonéryl sodé (butyléthylmalonylurée). Tout d'abord, nous avons employé le sonéryl sodé comme médicament préparatoire à la narcose par l'éther, l'administration du sonéryl étant faite *per os*. Rappelons brièvement la technique employée par nous :

La veille de l'opération, le soir, administration de $0^{gr},30$ de sonéryl sodé contenu dans un cachet.

Le jour de l'opération, une heure avant celle-ci, absorption d'une nouvelle dose de sonéryl sodé, variable suivant le poids du sujet :

$0^{gr},40$ pour les sujets pesant 50 kilogrammes ; $0^{gr},50$ pour les sujets pesant de 55 à 65 kilogrammes ; $0^{gr},60$ pour les sujets pesant de 65 à 75 kilogrammes.

Nous ne reviendrons pas sur les avantages de cette technique (sommeil profond, suppression de l'angoisse pré-opératoire, anesthésie parfaite, réveil rapide, amnésie de vingt-quatre à quarante-huit heures), et nous signalons que, dans une étude postérieure, nous en avons fixé définitivement les modalités.

Les résultats de l'anesthésie préparatoire par le sonéryl absorbé par la bouche nous ont paru tellement favorables que, dès 1932, nous avions procédé avec le sonéryl sodé à la narcose de base par voie veineuse. Nos résultats ont été consignés dans notre mémoire de janvier 1934. Toutefois, le sonéryl sodé employé par voie veineuse ne permet pas d'aboutir à lui seul à l'anesthésie véritable ; l'inhalation d'éther, en proportions variables, est toujours nécessaire. Même à forte dose, le sonéryl seul est incapable d'abolir le réflexe cornéen et la sensibilité cutanée.

En fin de l'année 1934, nous avions enregistré, sans le moindre accident, 387 anesthésies au sonéryl, tant *per os* que par voie veineuse.

En janvier 1935, nous avons pu expérimenter un barbiturique que les physio-chimistes considèrent comme présentant le maximum de qualités, et un coefficient de sécurité très favorable. Il ne diffère du sonéryl que par le remplacement d'un H par un radical éthyl, comme l'indiquent les formules ci-dessous.

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad\qquad\quad C^2H^5 \diagdown \quad \diagup CO - NH \diagdown \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad C \qquad\qquad\qquad\quad CO \\ CH^3 . CH^2 . CH^2 . CH^2 \diagup \quad \diagdown CO - NH \diagup \end{array}$$

Sonéryl.

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad\qquad\quad C^2H^5 \diagdown \quad \diagup CO - NH \diagdown \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad C \qquad\qquad\qquad\quad CO \\ CH^3 . CH^2 . \underset{\displaystyle C^2H^5}{\underset{|}{CH}} . CH^2 \diagup \quad \diagdown CO - NH \diagup \end{array}$$

Éthyl-Sonéryl.

Préparé par E. Fourneau et J. Matti, en 1931, ce corps a été étudié la même année par L. Launoy, J. Coutière et D. Bovet.

Du point de vue expérimental, au laboratoire, il est utilisé chez les animaux : chat, lapin (L. Launoy), chien (Panisset), pour de petites interventions. Chez le cheval (Marcenac), il est couramment employé à la dose de 20 milligrammes par kilogramme, pour toutes les opérations chirurgicales.

L'éthyl-sonéryl se présente au point de vue expérimental plus comme un anesthésique, que comme un narcotique. Il permet à doses non toxiques l'anesthésie cornéenne. Il s'élimine plus rapidement que le sonéryl.

Ses avantages sur le sonéryl sont donc :

Rapide élimination,

Action anesthésique,

Possibilité d'une narcose complète, sans adjuvant.

Action sur la pression artérielle. — Pas de dimi-

nution sensible quand l'injection est pratiquée lentement, seulement légère baisse qui ne persiste pas.

Action sur la respiration. — Diminution de la fréquence (environ d'un tiers). Diminution du volume (chez les animaux, 50 p. 100).

Action sur le système nerveux. — Aucune modification sur le système grand sympathique, ni sur le parasympathique cardiaque.

Chez l'homme, nous avons noté, dès la première intervention, une supériorité manifeste sur l'ancien sonéryl. Alors que le sonéryl était incapable de supprimer le réflexe cornéen, l'éthyl-sonéryl, à la dose de 5 milligrammes par kilogramme, provoque la disparition de ce réflexe. Cette dose est d'ailleurs insuffisante pour une anesthésie chirurgicale. Celle-ci n'est réalisée qu'avec des doses comprises entre 10 milligrammes et 19 milligrammes par kilogramme.

Jusqu'à ce jour (15 juillet 1935), nous avons pratiqué 52 opérations avec l'éthyl-sonéryl, dont 15 avec éther complémentaire, 32 avec chlorure d'éthyle complémentaire et 5 sans aucune adjonction d'anesthésique volatil.

Elles se répartissent de la façon suivante :

38 laparotomies (3 gastrectomies, 2 gastro-entérostomies, 3 cholécystostomies, 11 appendicites, 7 hernies, 3 éventrations, 4 hystérectomies, 2 castrations ovariennes, 2 hystéropexies, 1 exploratrice abdominale) ;

10 interventions sur les membres et le système osseux ;

2 fistules de la région périnéo-anale ;

1 abcès froid thoracique ;

1 pneumectomie.

Ces 52 cas concernent 47 adultes et 5 enfants de neuf à quinze ans.

Technique pour l'anesthésie intraveineuse par l'éthyl-sonéryl.

1° **Préparation du malade.** — L'expérience nous ayant montré que les anesthésies par voie veineuse à l'éthyl-sonéryl s'accompagnent souvent d'une contracture musculaire importante (contracture des muscles droits abdominaux), et cette contracture cédant rapidement à la morphine, nous pratiquons une demi-heure environ avant l'anesthésie, chez les adultes seulement, et quel que soit l'état du sujet, une injection sous-cutanée de 1 centigramme de morphine.

2° **Préparation de la solution anesthésique.** — La solution est préparée extemporanément, par addition dans le tube qui contient 1gr,20 d'éthyl-sonéryl du contenu d'une ampoule de 20 centimètres cubes d'eau bi-distillée stérile. Le mélange doit être fait très soigneusement, de façon à obtenir une solution homogène. La solution ainsi préparée est à 6 p. 100 de composé actif.

3° **Anesthésie.** — *a.* L'injection intraveineuse sera *poussée lentement*, en cinq à six minutes pour environ 15 centimètres cubes. Nous insistons avec force sur cette nécessité de pousser l'injection lentement. D'une façon générale, les incidents bulbaires observés au cours de l'injection intraveineuse d'un barbiturique sont très souvent le résultat d'une injection poussée trop vite.

b. *Il n'existe pas de schéma absolu concernant la dose injectée.* L'observation du malade seule fixe sur la quantité nécessaire et suffisante. Nous n'avons jamais dépassé 19 milligrammes par kilogramme. La dose utile varie entre 10 et 15 milligrammes pour 1 kilogramme de poids. Elle peut être très inférieure, nous ne saurions formuler de règle précise à cet égard.

L'anesthésie intraveineuse par l'éthyl-sonéryl est une anesthésie *strictement individuelle*.

L'anesthésie doit être faite par un anesthésiste expérimenté, assisté d'un aide qui s'occupe du malade (pouls, respiration, facies, tension artérielle, réflexes) et empêche la chute de la mâchoire.

Au cours de l'injection, le malade accuse rapidement de la somnolence. Sa vue se trouble, sa parole s'embarrasse, l'ouïe disparaît, la mâchoire inférieure tombe, le malade fait le plus souvent plusieurs grandes inspirations, suivies de profonds bâillements et de ronflements. Le réflexe cornéen est à ce moment disparu et la pupille est en myosis. Plus tard, mais cela très rapidement, le malade ne réagit plus ni à la palpation profonde de la région abdominale, ni au pincement cutané avec une pince. Tout ce tableau se développe en cinq à six minutes. A ce moment, en injectant encore 1 centimètre cube à 1cc,5 de la solution, l'anesthésie chirurgicale est alors obtenue.

4° **Caractéristiques cliniques de l'anesthésie.** — Le pouls est légèrement accéléré, mais toujours bien frappé.

La respiration est diminuée, tant dans son rythme que dans son amplitude.

La tension artérielle reste sensiblement constante.

Le facies est généralement cyanotique ; le sang est noir (vraisemblablement par surdosage).

Les réflexes sont abolis.

L'examen des urines post-opératoires révèle quelquefois des traces de sucre et d'urobiline.

Du point de vue chirurgical, la résolution musculaire est variable. Si elle est parfaite, elle est équivalente à celle de la rachi-anesthésie. On

note quelquefois des gémissements, de la contracture par crises, jamais de tremblements.

Sur 52 anesthésies, nous avons employé 47 fois un anesthésique complémentaire. Il y a à cela deux raisons :

a. Nous étions en période expérimentale et nous donnions des doses insuffisantes de solutions insuffisamment concentrées.

b. Nous voulions par l'adjonction d'un anesthésique général (chlorure d'éthyle) supprimer tous les petits inconvénients qui se présentent pour le chirurgien avec les anesthésies barbituriques (gémissements, contractures) et réaliser l'anesthésie parfaite analogue aux bonnes rachi-anesthésies.

Le ralentissement du rythme respiratoire, de son amplitude et de sa fréquence, constaté au cours des anesthésies barbituriques, nous a conduit à utiliser comme anesthésique complémentaire le chlorure d'éthyle, dont on connaît la rapidité et l'intensité d'action. Nous nous sommes servis jusqu'alors de l'appareil du Dr Gaston Houzel. Nous avons fait construire par la maison Spengler un appareil que nous présenterons ultérieurement, et qui réalise une amélioration importante sur les dispositifs actuellement employés. Cet appareil comporte notamment l'avantage de permettre, à volonté, l'inhalation de l'anesthésique, d'un mélange dosable d'oxygène et d'anhydride carbonique ou de l'un de ces gaz.

Le chlorure d'éthyle n'a aucun inconvénient. Il supprime les contractures, les gémissements qui peuvent gêner le chirurgien, et il active le rythme respiratoire, ce qui explique peut-être la réduction du temps de la somnolence post-opératoire.

5° **Réveil.** — Très variable. Il est rarement rapide, souvent calme. Les malades réveillés, conscients, retombent sans cesse dans un sommeil profond, et ceci pendant les vingt-quatre ou quarante-huit heures qui suivent l'opération.

Parfois, chez les sujets vigoureux : alcooliques ou toxicomanes, ou chez les femmes très nerveuses, on note une période d'agitation inconsciente qui nécessite une surveillance continue, principalement pendant la nuit post-opératoire. Fait important, la morphine ne calme pas cette agitation.

6° **Suites opératoires.** — Elles sont simples, facilitées par la somnolence et l'inconscience du malade (aspect spécifique). La maladie post-opératoire ne laisse aucun souvenir pénible, l'émission des gaz en particulier n'est pas douloureuse. Quand les malades reprennent leur conscience, ils ont terminé leur maladie et n'en ont aucun souvenir.

Signalons la rétention d'urine possible et une élévation thermique en clocher jusqu'à 39°, qui nous parut être une fièvre barbiturique (un cas).

7° **Incidents, accidents.** — *Nous n'avons jamais eu d'accident.* L'anesthésie veineuse à l'éthyl-sonéryl n'est pas choquante. Nous pouvons considérer comme incident un cas d'érythrodermie d'une durée de six jours, chez une hépatique opérée pour cholécystite calculeuse (cholécystostomie).

Nous devons aussi noter la somnolence de vingt-quatre à quarante-huit heures et, dans quelques cas, une agitation anormale.

Conclusions.

L'anesthésie veineuse à l'éthyl-sonéryl paraît être une bonne anesthésie, tant au point de vue du malade qu'au point de vue du chirurgien.

Les malades réclament cette anesthésie.

Ils ne conservent aucun souvenir de l'opération.

L'état demi-conscient durant quarante-huit heures leur fait tolérer d'une façon parfaite toutes les suites opératoires.

Pour le chirurgien, l'anesthésie est bonne. Avec l'adjonction de morphine, le relâchement musculaire est très suffisant, quelquefois parfait. Les opérés ne poussent pas, ne s'agitent pas. On peut, dans quelques cas, comparer cette anesthésie à une bonne rachi-anesthésie.

Par contre, le personnel infirmier estime que cette méthode d'anesthésie exige de sa part une surveillance beaucoup plus attentive que pour les anesthésies courantes. Les malades demandent une surveillance individuelle, lorsqu'ils sont agités, et cette agitation est précoce.

Si nous rapprochons ce nouveau barbiturique, à propriétés nettement anesthésiques, de l'évipan sodique, seul barbiturique actuellement employé dans des conditions analogues, nous noterons à l'avantage de l'éthyl-sonéryl :

L'injection poussée en un seul temps, même pour de longues interventions ;

La rareté des trémulations musculaires, ce qui autorise toutes les opérations sur les membres ;

Enfin, l'absence de complications pulmonaires.

Nous n'avons pas employé l'évipan, du fait des cas de mort publiés. Nous avons protesté contre la vulgarisation de l'anesthésie évipanique, qui pouvait être confiée, d'après certains auteurs, à des infirmiers expérimentés.

Nous estimons que les anesthésies par voie veineuse demandent une surveillance particulière, par des anesthésistes qualifiés, aidés ; et, du fait de l'agitation de certains malades dans la période

post-opératoire, une surveillance plus continue que pour les anesthésies ordinaires.

Mais les malades affectionnent ces « anesthésies ». C'est un fait. Le devoir de tous est donc de persévérer dans cette voie : les chimistes et physiologistes en recherchant l'anesthésique idéal, les chirurgiens et les anesthésistes en perfectionnant les conditions de son emploi.

Nous pensons que les anesthésies intraveineuses exigeront toujours un personnel très expérimenté, et que leur vulgarisation excessive ne pourrait que nuire à leur diffusion.

Bibliographie.

B. Desplas, L. Launoy, G. Chevillon : Communication du 22 juin 1932 à la *Société de chirurgie* ; — *Presse médicale*, 13 août 1932 ; — *Paris médical*, 15 juillet 1933 et 27 janvier 1934 ; — *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1932, n° 2 (L. Launoy).

J. Coutière, Thèse 1932.

Bulletin de l'Académie vétérinaire de France, 1935, n° 2 : L. Panisset et E. Grasset ; Marcenac, Carnus et Comby.

DE LA PATHOGÉNIE DE LA GOUTTE

PAR

Ch.-J. FINCK
(Vittel).

Dans une série de publications dont la première remonte à 1918 (1), nous avons rapporté le résultat de nos observations sur le rôle de l'acide urique, du système organo-végétatif, de l'équilibre acide-base dans la pathogénie de la goutte et des acides, accidents goutteux. A l'approche du Congrès qui doit se tenir en septembre prochain à Vittel, au cours duquel sera discutée cette question, nous tenons à préciser ce que ces recherches nous ont appris.

Rôle de l'acide urique dans la goutte.

Au Congrès français de médecine tenu à Strasbourg en 1921 (2) et dans un opuscule paru en 1922 (3) nous avons émis l'idée que, dans la goutte, l'acide urique était non pas l'acteur principal, mais un figurant de premier plan: autrement dit, que la rétention tissulaire d'acide urique qui caractérise la goutte était non pas primitive, non pas due à un métabolisme vicié des purines ou de l'acide urique lui-même, mais secondaire, consécutive à un trouble du métabolisme des albumines en général.

Depuis, les recherches de Tannhauser ont montré que le métabolisme des purines chez les goutteux ne différait en rien de celui observé chez les sujets normaux.

D'autre part, la théorie qui attribuait la goutte à une insuffisance de destruction de l'acide urique (Schittenhelm) s'est trouvée en défaut devant le fait que chez l'homme et les singes anthropoïdes il n'existe pas de ferment dégradant l'acide urique.

Dans le cas particulier, la physiologie comparée s'est trouvée en défaut et l'existence de ferments uricolytiques chez les mammifères a entretenu pendant longtemps une erreur. Il résulte de tout cela que l'acide urique est le terme ultime de la dégradation des purines chez l'homme et que ce n'est pas dans un trouble de son métabolisme ou de celui des purines dont il procède, qu'il faut chercher la cause de la goutte.

La rétention de l'acide urique par l'organisme des goutteux ressemble de fort près à celle du chlore chez les néphrétiques. Chez ceux-ci les acides de l'acidose décomposent le chlorure de sodium du sang en sodium dont ils s'emparent pour se saturer et en chlore qui passe dans les globules d'abord puis dans les tissus pour en ressortir, passer dans le plasma et s'éliminer, quand l'acidose régresse.

De même l'acide urique passe dans les tissus, s'y dépose sous certaines influences et en ressort sous d'autres. C'est le phénomène qu'avec Fer. Rémy nous avons désigné sous le nom d'uricopexie, terme mauvais entre tous, que nous avons remplacé par celui de précipitation tissulaire de l'acide urique ou, pour ceux qui veulent jouer aux philologues, par celui d'uratohistéchie (Gudzent).

Chez le sujet non goutteux, l'acide urique se répartit généralement entre le plasma et les globules de telle façon que l'uricémie globulaire soit à l'uricémie plasmatique dans le rapport suivant : $\frac{\text{Uricémie globulaire}}{\text{Uricémie plasmatique}} = 2{,}40$. Le plasma contient en moyenne 0gr,05 p. 1000 d'acide urique ; les globules 0gr,12 p. 1000.

Aussi bien chez le sujet normal que chez le goutteux, cette répartition est sujette à variations, la charge urique prédominant tantôt dans les globules, tantôt dans le plasma. Quand on compare cette répartition avec les manifestations cliniques de la goutte, on note qu'au cours de l'accès la charge urique passe des globules dans le plasma, ce qui se traduit par une diminution du rapport $\frac{\text{A. U. gl.}}{\text{A. U. pl.}}$ et que dans l'intervalle des accès elle prédomine dans les tissus, ce qui donne au rapport précité une valeur élevée (4 et 5).

Ceci, joint au fait que le goutteux au cours de l'accès élimine par le rein une quantité considérable d'acide urique, est la preuve indiscutable que l'accès est l'expression d'une décharge urique de l'organisme, d'une résorption des dépôts uriques et non pas, comme on l'a cru longtemps et comme certains le croient encore, celle d'une précipitation urique dans les tissus, en particulier le tissu cartilagineux et les autres tissus d'origine mésodermique.

Les manifestations douloureuses de la goutte sont d'autant plus vives que la résorption urique est plus intense ; c'est ainsi que l'accès, qui se déclenche en général lorsque le rapport $\frac{\text{A. U. gl.}}{\text{A. U. pl.}}$ tombe à 1,80 et au-dessous, correspond à une résorption et à une élimination massives d'acide urique ; une résorption lente ne se traduit que par de la gêne articulaire, des douleurs vagues sans aucune fluxion apparente ; le rapport $\frac{\text{A. U. gl.}}{\text{A. U. pl.}}$ ne descend pas au-dessous de 2.

La répartition de la charge urique entre globules et plasma varie constamment, de sorte que chez le goutteux le dosage isolé de l'acide urique dans le plasma n'a aucune signification. On trouve en effet des goutteux avec une charge urique plasmatique inférieure à la normale parce que la plus grande partie de leur acide urique a passé dans les tissus. Ce n'est que dans l'étude comparée des deux uricémies, globulaire et plasmatique, qu'on peut arriver à faire le diagnostic de goutte quand les accès caractéristiques font défaut.

Ce va-et-vient de l'acide urique entre plasma et globules peut être étudié expérimentalement par l'injection intraveineuse d'une solution d'urate de soude. Qu'il s'agisse d'un sujet sain ou d'un goutteux, on constate, dans un premier temps, que l'uricémie plasmatique augmente brusquement puis diminue à peu près aussi rapidement pendant que les globules, donc les tissus, se chargent d'acide urique. Après un séjour plus ou moins long dans ceux-ci il revient dans le plasma et s'élimine par les reins. Ce voyage aller et retour qui, chez le sujet non goutteux, dure relativement peu de temps, exige chez les goutteux un temps beaucoup plus long et se solde en définitive par un déficit éliminatoire par suite de la rétention tissulaire d'une partie de l'urate de soude injecté.

Rôle du système organo-végétatif.

Ce rôle est démontré par les causes de l'accès, les caractères des manifestations viscérales de la goutte, les effets thérapeutiques de certains médicaments. A ces preuves cliniques s'ajoutent celles que fournit l'étude des réactions du vague et du sympathique par les procédés d'examen les plus courants (5).

Les causes de l'accès sont toutes celles qui sont susceptibles de déterminer un état d'hypervagotonie. Ce sont d'abord les chocs anaphylactiques d'origine alimentaire. L'action des vins de Bourgogne, à ce point de vue, est connue depuis longtemps. Le facteur sensibilateur n'est ni l'alcool, ni l'acidité, mais bien une matière albuminoïde qui est vraisemblablement contenue dans les produits utilisés pour le collage des vins.

Agissent également, par voie colloïdoclasique, les injections de sérum, les applications massives de ventouses et les conditions atmosphériques. L'action vagotonisante du froid et de l'humidité est bien connue. Agissent également en abaissant le tonus du sympathique au profit du parasympathique les courants de haute fréquence, les bains carbo-gazeux, les boissons gazeuses.

L'action des émotions s'explique par la vagotonie qui en est la conséquence. Ces états s'accompagnent tous d'un degré plus ou moins élevé d'alcalose par augmentation de la potasse sanguine, fait bien connu des psychiatres.

Les manifestations viscérales de la goutte sont de deux ordres ; les unes sont dues à des précipitations uriques ; elles ont l'allure de l'accès de goutte ; les autres sont d'origine fonctionnelle, dues à l'action vagotrope de l'acide urique ; d'autres enfin sont d'origine paragoutteuse et dues en grande partie à des troubles du métabolisme des graisses, à la précipitation tissulaire du cholestérol, ce sont l'athérome, la néphrite, etc. Il ne sera question ici que des manifestations fonctionnelles.

Du côté de l'appareil digestif on note du spasme de l'œsophage. Les troubles stomacaux consistent en crampes et pyrosis ; au cours des périodes aiguës, on note à la radioscopie que l'estomac est contracturé ; à la palpation il se révèle dur et douloureux. Il existe de l'hypochlorhydrie associée à du pyrosis, celui-ci tenant à un reflux de bile vésiculaire à travers le pylore incontinent. Cette incontinence du pylore est un excellent signe de parésie du sympathique. Du côté intestinal existe une contracture du côlon ascendant et une exagération du péristaltisme du transverse. Le symptôme colique hépatique s'observe avec une fréquence anormale chez ces malades, et pourtant les goutteux, si on s'en rapporte aux autopsies, ne fournissent pas un nombre supérieur à la moyenne de lithiasiques vésiculaires. Il s'agit de coliques hépatiques *sine materia* dues à des

contractures de la vésicule par vagotonie.

En général, en l'absence de manifestations articulaires typiques, on étiquette ces troubles dyspepsie nerveuse. Ce sont en effet des dyspepsies par hypervagotonie, et la cause de cette hypervagotonie est l'hyperuricémie.

L'intervention du vague dans les manifestations goutteuses se traduit au niveau de l'appareil circulatoire par de la bradycardie, des extrasystoles qui disparaissent après un accès accompagné de fortes décharges uriques. Doit être considérée comme un phénomène d'hypervagotonie une variété d'angor qui s'accompagne d'alcalose et où la radiographie montre un cœur globuleux caractéristique de la myocardie par hyperparasympathicotonie. Sont de même origine les hémorroïdes et les dilatations veineuses si fréquentes chez les goutteux ; les premières, extrêmement tenaces, disparaissant presque instantanément quand un accès de goutte a libéré l'organisme d'une partie de sa surcharge urique.

Les manifestations nerveuses de la goutte sont toutes à forme vagotonique. Les migraines se présentent en général avec les symptômes de la paralysie du sympathique cervical supérieur. Le globe oculaire se ramollit, il existe de la rhinorrhée, de l'oto-érythrose. La neurasthénie des goutteux, la pseudo-épilepsie de ces malades reconnaissent le même mécanisme.

Un fait extrêmement important que j'ai été le premier à signaler, c'est la faiblesse des réactions du sympathique chez les syphilitiques, leur vagotonie habituelle et le peu d'intensité de leurs accès de goutte.

L'étude pharmacodynamique de certains médicaments comme la colchicine, l'atophan, montre que les heureux effets frénateurs de l'accès de goutte que réalisent ces corps sont dus à leur action sympathicotrope à faibles doses, qui devient vagotrope à doses élevées.

L'exploration des réactions du sympathique et du vague conduit aux mêmes conclusions. Le réflexe oculo-cardiaque est à l'approche d'un accès très accusé ; c'est même un moyen d'exploration à éviter, car il vagotonise et provoque parfois l'éclosion d'accès. La méthode des courbes oscillométriques, dont j'ai montré les avantages dans l'exploration du tonus végétatif chez les goutteux, fait récemment encore confirmé par MM. L.-M. Mathieu et Collesson, celle de la raie vaso-motrice montrent qu'au fur et à mesure qu'approche un accès, le sujet plonge de plus en plus dans la vagotonie, et que celle-ci est maxima dans la région qui va être le siège de l'accès.

Enfin l'expérimentation physiologique montre que l'excitation du vague augmente la perméabilité du rein à l'acide urique.

Rôle de l'équilibre acide-base.

Les variations de l'équilibre acide-base se superposent exactement à celles de l'équilibre vagosympathique ; si elles ne leur sont pas proportionnelles, elles se font du moins dans le même sens. Alcalose et hypervagotonie semblent se commander réciproquement, car, de même qu'un choc anaphylactique entraîne un état d'alcalose, de même une alcalinisation excessive de l'organisme détermine un état d'hypervagotonie.

Dans l'intervalle des accès, l'équilibre acide-base du goutteux glisse tantôt vers l'acidose, tantôt vers l'alcalose. Le premier état est cependant l'état habituel. Dans ce cas la charge urique prédomine dans les globules, donc les tissus ; dans le deuxième, dans le plasma. Les périodes d'acidose sont indolores ; les glissements plus ou moins accusés vers l'alcalose s'accompagnent de manifestations douloureuses dans les régions où se trouvent des tissus d'origine mésodermique (7).

Rôle du rein.

La perméabilité du rein à l'acide urique est fonction chez les goutteux de son état anatomique, des variations des équilibres acide-base et vagosympathique. L'état anatomique ne varie que pour s'aggraver avec le temps. Par contre, l'état fonctionnel se modifie constamment. Pendant les périodes d'acidose au cours desquelles la vagotonie est moins accusée que pendant les périodes d'alcalose, la perméabilité rénale à l'acide urique est diminuée ; à l'approche d'un accès, elle diminue encore, l'acidose augmente. Puis brusquement, lorsque se déclenche la crise d'hypervagotonie et d'alcalose, elle augmente. Etienne et Vérain ont observé des malades ayant tous les caractères de futurs goutteux chez qui la constante d'Ambard tomba subitement au-dessous de la normale au moment où se produisaient de fortes décharges uriques. Nous-même avons constaté à l'approche d'un accès une diminution dans l'élimination de la phénolsulfonephtaléine suivie d'une hyperperméabilité, une fois l'accès survenu.

Ces modifications s'observent même chez les goutteux dont le rein est le siège de lésions anatomiques ; toutefois, celles-ci ne se modifiant pas, l'hyperperméabilité rénale à l'acide urique est moins accusée que chez les autres. L'intensité des accès étant proportionnelle à celle des décharges uriques, ces malades ont des accès moins vio-

lents, des poussées fluxionnaires moins grandes que celles des sujets indemnes de néphrite ; et c'est peut-être là la raison pour laquelle les accès sont, chez les néphrétiques, moins dramatiques que dans les cas de lésions peu avancées.

Il résulte de tous ces faits que dans la goutte le rôle du système végétatif est capital.

L'imperméabilité du rein à l'acide urique n'est qu'un état secondaire, à preuve les périodes d'hyperperméabilité à ce corps. Un état spécial des tissus ne peut davantage être incriminé, car au cours de l'accès les tissus « lâchent » l'acide urique retenu. L'augmentation de perméabilité du rein par excitation du vague est une preuve directe de l'influence du système organo-végétatif sur la rétention urique.

Si l'hyperperméabilité rénale est le résultat d'une hypervagotonie, l'hypoperméabilité doit avoir une cause diamétralement opposée, donc une hypersympathicotonie. Mais, dira-t-on, les goutteux ne sont que rarement des sympathicotoniques. Une telle objection méconnaîtrait ce fait essentiel de l'existence de sympathicotonies locales, et il est à présumer que tel est le cas, et que la substance qui les crée chez le goutteux a une affinité spéciale pour le sympathique abdominal.

Quelle est-elle ? On l'ignore. Tout ce qu'on peut dire, c'est qu'elle a une fonction acide. L'excès d'acides aminés dans le sang et dans les urines des goutteux, la décharge d'acides organiques qui précède celle de l'acide urique incitent à la chercher parmi ces acides. Nous avons constaté chez ces malades la présence en excès dans l'urine d'acide homogentisique. Si l'on ajoute que les goutteux sont en général de gros mangeurs de viandes, que l'ingestion de purines ne suffit pas pour donner la goutte, c'est dans un trouble du métabolisme des albumines en général que semble devoir être cherchée la cause originelle de la goutte.

Nous croyons pouvoir ainsi formuler les conclusions suivantes :

La cause de la goutte est un trouble du métabolisme des albumines en général par formation d'un corps à fonction acide jouissant d'une action élective sur le sympathique abdominal, d'où résulte une imperméabilité du rein à l'acide urique. Lorsque la saturation de l'organisme par ce dernier corps, qui possède une action paralysante sur le sympathique (Frédéricq), est suffisante, le tonus organo-végétatif change de signe et il s'installe un état d'hypervagotonie qui augmente la perméabilité rénale. D'autres causes créant le même état, comme le choc anaphylactique, mènent au même résultat.

Nous revenons ainsi à la théorie de l'origine nerveuse de la goutte exprimée par Stahl en 1737, abandonnée pour les théories chimiques au XIXe siècle, reprise par sir Dyce Duckworth à la fin du siècle dernier pendant que Bouchard développait celle de la dyscrasie acide dont il faut malgré tout retenir le fait capital que le corps ou les corps qui provoquent la goutte ne sont pas seulement l'acide urique « qu'on voit », mais d'autres encore « qu'on ne voit pas parce qu'on ne les recherche pas ».

Bibliographie.

1. FINCK, Du mode d'action des eaux calciques (*Gazette des Eaux*, décembre 1918 et janvier 1919).
2. FINCK, Les variations de l'acide urique dans le sang des goutteux (*Congrès franç. de médecine*, Strasbourg, 1921, C. R., p. 303.
3. FINCK, La goutte (*Expansion scientifique*, Paris, 1922).
4. FINCK, L'accès de goutte, crise de résorption du dépôt goutteux (*Paris médical*, 11 novembre 1922).
5. FINCK, Le système organo-végétatif dans la goutte (*Paris médical*, 29 mai 1926).
6. FINCK et RÉMY, Uricopexie et cholestéropexie (*Strasbourg médical*, 15 mars 1934).
7. FINCK, L'équilibre acide-base dans la goutte (*Revue médicale de la Suisse romande*, 10 juin 1933).

ACTUALITÉS MÉDICALES

La technique de Lœwenstein pour la recherche de la bacillémie tuberculeuse.

L. LOLLI (Contributo al metodo di Lœwenstein per la ricerca della bacillemia tubercolare, *Giorn. veneto di scienze mediche*, t. VIII, n° 10, octobre 1934) a pratiqué des hémocultures suivant la technique de Lœwenstein dans 15 cas où la bacillémie tuberculeuse était susceptible d'être mise en évidence : 8 cas de méningite tuberculeuse, 3 cas de tuberculose miliaire aiguë et récente, 1 cas de tuberculose osseuse fébrile à foyers multiples en formation, 2 cas de rhumatisme articulaire aigu, 1 cas de rhumatisme subaigu ; chez tous les malades, les résultats ont été négatifs.

Ensemençant comparativement des produits tuberculeux sur milieux de Lœwenstein et sur milieux de Petragnani à l'œuf-glycérine avec ou sans cire, il a constaté une nette infériorité des premiers ; les perfectionnements successifs apportés par Lœwenstein à ses milieux n'améliorent pas les résultats, tout au moins lorsqu'on part de cultures pures ; les traitements préalables que subissent les produits à ensemencer dans la technique de Lœwenstein n'augmentent pas l'aptitude des bacilles de Koch à cultiver ; à partir de pus tuberculeux franchement hémorragiques et de bouillies sanglantes d'organes tuberculisés, les bacilles se développent très bien sur les milieux de Petragnani et de Lœwenstein, quoique plus faiblement sur les derniers ; les traitements préalables favorisent les souillures et rendent plus aléatoire le développement des

bacilles par la dispersion inévitable du produit à ensemencer.

LUCIEN ROUQUÈS.

L'asthme des soudeurs.

L'observation que rapporte P. CIRLA (Un caso di asma professionale, *I Quaderni dell'Allergia*, t. I, n° 3, mai 1935) est celle d'une variété d'asthme professionnel qui ne paraît pas encore avoir été signalée. Un ouvrier de vingt-neuf ans travaillait depuis plusieurs années sans incidents à la soudure au chalumeau oxy-acétylénique, lorsqu'on remplaça l'appareil épurateur à base de sciure, de charbon et de chlorure de fer par un épurateur plus simple ne comportant que du charbon ; un mois après, les crises d'asthme débutèrent, ne survenant que lorsque l'ouvrier pénétrait dans l'atelier de soudure ; à noter qu'il présentait une pleurite ancienne.

Le fait que l'asthme n'est apparu qu'après modification de l'appareil épurateur semble indiquer que l'allergène n'est pas l'acétylène lui-même, mais une impureté ; on sait d'ailleurs que les accidents toxiques de l'acétylène industriel sont dus pour la plupart à des impuretés, telles que l'hydrogène phosphoré.

LUCIEN ROUQUÈS.

Emploi de l'insuline dans les suites opératoires des drainages des voies biliaires.

Il existe presque toujours une véritable « période critique » dans la deuxième quinzaine qui fait suite au drainage chirurgical des voies biliaires.

Après une première phase d'amélioration, due à la suppression de la rétention et de l'infection, apparaît souvent une asthénie intense avec amaigrissement extrême et anorexie complète.

Ces troubles qui résultent de la déperdition biliaire, de la sous-alimentation, et de la diminution du glycogène hépatique, entraînent souvent la mort en quelques jours.

M. VILLARD propose de les traiter par l'insuline et apporte à cette idée des arguments théoriques et trois observations absolument démonstratives.

Trois raisons militent en faveur de cette thérapeutique :

D'une part, l'insuline augmente le glycogène hépatique en fixant le glucose dans le foie. Et l'on sait que les rétentions et infections biliaires s'accompagnent presque toujours de déficience du glycogène hépatique et danger d'acidose augmenté encore par le régime pré- et post-opératoire et le shock opératoire ;

Par ailleurs, on connaît bien maintenant les bons effets de l'insuline dans le traitement de la maigreur et de l'anorexie ;

Enfin, on peut ajouter les succès obtenus dans le traitement des diverses plaies atones, médicales et chirurgicales, la cicatrisation des plaies en général (en particulier, la cure des fistules duodénales après gastrectomie).

La dose d'insuline à employer est de 15 à 20 unités par jour, associée naturellement à des apports de sucre proportionnels.

Tixier estime très judicieux l'emploi de l'insuline dans ces cas. Il réinjecte volontiers la bile éliminée lorsque, au bout de quelques jours, elle est redevenue normale et stérile. Pour ce faire, il utilise deux drains séparés pour le cholédoque et l'hépatique.

ET. BERNARD.

Tuberculose intestinale et exclusion unilatérale.

Reprenant, à propos d'une communication de Santy, le traitement de la tuberculose iléo-cæcale, BÉRARD et PATEL rappellent les conclusions de leur ouvrage de 1905 réédité en 1933 (*Lyon chirurgical*, juillet-août 1935, p. 481).

Les auteurs préfèrent l'iléo-sigmoïdostomie à l'implantation dans le transverse qui leur a donné à deux reprises un *circulus vitiosus* très gênant.

Ils estiment par ailleurs que l'exclusion unilatérale convient aux formes fistulisés ou fixées à la paroi, la résection aux formes hypertrophiques libres.

Les principaux inconvénients de l'exclusion sont pour eux : d'une part, la diarrhée qu'on peut empêcher en partie en faisant l'anastomose sur le tout premier segment de l'S iliaque, et d'autre part, le reflux des matières sur tout le trajet du gros intestin. C'est là la « pierre d'achoppement » qui fera restreindre l'emploi de l'exclusion unilatérale. C'est la crainte de ce reflux qui fait proposer, dans les formes fistulisées, l'exclusion bilatérale d'emblée suivie ultérieurement de l'ablation du segment malade désinfecté.

Santy justifie ses préférences pour l'implantation iléo-transverse par les arguments suivants :

Opération plus bénigne, l'anastomose pouvant être recouverte d'épiploon ;

Grêle en position sensiblement normale, le segment droit du côlon transverse pouvant descendre dans la région cæcale ;

Anastomose petite, évitant généralement le reflux ;

Enfin, conservation d'un long segment colique évitant la diarrhée.

ET. BERNARD.

Les hémoptysies après les injections intraveineuses de sels de calcium.

Campani a signalé en 1929 la possibilité d'hémoptysie comme complication de la calciothérapie intraveineuse ; F. d'AGOSTINO (Accidenti emottoici da calcioterapia endovenosa, *Il Giornale di Tisiologia*, 30 avril 1935) rapporte trois nouvelles observations d'hémoptysie chez des tuberculeux survenant pendant ou immédiatement après une injection intraveineuse de gluconate de calcium, soit au cours d'une série, soit à la première injection. Dans certains cas où un point de côté brusque accompagne l'hémoptysie, il s'agit sans doute d'une petite embolie ; dans ceux où l'hémoptysie est la seule manifestation clinique, il faut prendre en considération les hypothèses d'une poussée congestive ou d'une hypertension passagère consécutive à la brusque variation du tonus sympathique qu'entraîne l'ion calcium.

LUCIEN ROUQUÈS.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMP. CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DES ENFANTS EN 1935

PAR

P. LEREBOULLET et **Fr. SAINT GIRONS**
Professeur à la Faculté de médecine de Paris, médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.
Médecin-adjoint de l'hôpital Saint-Joseph, assistant de l'hospice des Enfants-Assistés.

Comme chaque année, la pédiatrie et l'hygiène de l'enfance ont été l'occasion de réunions nombreuses où d'intéressantes questions ont été discutées. La plupart ont été ou seront résumées dans nos colonnes, et nous devons nous borner à une brève mention de leurs discussions. C'est ainsi qu'à Bruxelles une réunion pédiatrique s'est tenue au début de juillet où, sous l'impulsion du Dr Duthoit et du Dr Lust, ont été abordés deux sujets d'importance pratique. *La prévention et le traitement de la coqueluche* exposés dans leur ensemble par le professeur Bordet et le professeur Péchère, l'un en biologiste, l'autre en clinicien, ont provoqué une série d'interventions intéressantes des pédiatres groupés autour de nos amis belges, au premier rang desquels M. Comby. De même, le professeur Rohmer et le professeur Cohen apportèrent des résultats significatifs de la *transfusion sanguine dans les broncho-pneumonies* et en précisèrent la technique. Quelques jours plus tard, avait lieu, à Bruxelles, un important *Congrès international de protection de l'enfance* et, il y a un mois, se tenait à Bâle la *Ve Conférence internationale de pédiatrie préventive.* Nous en disons ailleurs le succès. La question des *colites de l'enfant* fut abordée au récent Congrès de Plombières, sur un rapport de MM. Leenhardt et Boucomont, et nombreuses sont les questions intéressantes qui furent discutées au *Congrès italien de nipiologie* qui s'est tenu à Trieste et au succès duquel a contribué l'inlassable activité du professeur Cacace.

Il nous est naturellement impossible de parler ici de toutes ces discussions et de résumer celles qui ont eu lieu dans nos sociétés scientifiques et tous les travaux parus dans nos diverses revues. Force nous sera de nous limiter, comme chaque année, à quelques sujets, témoignant de l'activité des pédiatres.

Hygiène de l'enfance.

La part de l'hygiène infantile et spécialement de l'hygiène de la première enfance dans la sauvegarde de la santé d'une nation est considérable et on ne peut qu'applaudir aux efforts qui, de tous côtés, tendent à rendre plus précises et plus efficaces les mesures de protection du jeune enfant. Les *Journées médico-sociales de l'enfance d'âge scolaire*, qui se sont tenues à Paris en avril dernier, ont permis de préciser une série de points concernant l'*inspection médicale scolaire*, l'*éducation physique* et spécialement le rôle des *colonies de vacances* et des *écoles de plein air*, l'*hygiène mentale*, le *service social de l'enfance et de la jeunesse*, les *mesures à prendre pour assurer l'éducation en matière d'hygiène et de préservation de la santé*. Bien des données utiles ont été mises en lumière dans ce vaste programme. Vers la même époque, avait lieu la *Semaine de l'enfance anormale* à Bordeaux, qui envisageait avec méthode l'organisation du dépistage, du placement, de la rééducation et de la récupération des enfants anormaux, si importante et encore si imparfaite dans notre pays, malgré de nombreux et louables efforts.

A Bruxelles, de multiples questions furent abordées, dont l'une a une particulière importance, celle de l'*enseignement de la pédiatrie aux médecins*, enseignement qui est loin d'avoir la place qu'il devrait avoir, au grand dommage de la santé des jeunes enfants que les médecins sont appelés à soigner. M. Huber a, dans ce journal, donné les conclusions de ces intéressants débats et énoncé les réformes proposées par les rapporteurs, au premier rang desquels M. Lesné et Mlle Dreyfus-Sée.

L'*Office de protection maternelle et infantile de la Seine*, qui poursuit régulièrement son action de coordination et de contrôle de la santé du premier âge, a organisé, il y a quelques semaines, un voyage d'études, auquel médecins et infirmières ont participé, dans les départements du Nord et en Belgique ; il a permis aux participants de se rendre compte des progrès réalisés en matière d'assistance aux nourrissons et de protection de l'enfance abandonnée ou coupable. Les œuvres belges, notamment celles de Rixensart, de Waterloo, de Saint-Servais, ont retenu particulièrement l'attention des visiteurs. D'autres voyages ont eu lieu, qui ont permis à des techniciens, médecins ou assistants, de se rendre compte de ce qui se fait à l'étranger : en Italie, en Allemagne, en U. R. S. S., et nous devons signaler ici les articles si intéressants et vivants parus cette année même dans la *Revue médico-sociale de l'enfance* (si riche en enquêtes précises) sur la *protection de l'enfance à Madagascar et au Togo* (M. Thiroux), *au Sahara* (Mme Dal Piaz), *en Guinée française* (I. et M.-V. Deen), articles qui montrent quel effort méthodique et patient se poursuit.

Ils sont utilement complétés par l'exposé fait par M. Lesage dans son rapport annuel à l'Académie de médecine et qui comporte un chapitre sur la *Protection de l'enfance en Algérie*, si bien organisée par le médecin inspecteur général Lasnet, et un autre sur l'ensemble de la *Protection de l'enfance dans les colonies*.

Le *XXIIe Congrès d'hygiène*, qui s'est tenu il y a quelques jours à l'Institut Pasteur, a envisagé, lui aussi, bon nombre de questions visant l'hygiène de la première enfance pour en signaler l'importance

primordiale. Si les durs temps que nous traversons ne permettent pas d'espérer des subventions suffisantes de l'État, partout où il devrait les donner, du moins les organisations actuelles comme les Caisses d'assurances sociales, comme les Caisses de compensation peuvent-elles faire et font-elles un effort considérable pour protéger plus efficacement la mère et l'enfant et contribuer ainsi à la diminution de la mortalité infantile. Puissent les débats de ce récent congrès avoir d'heureuses répercussions en faisant mieux comprendre à tous la nécessité d'unir toutes les initiatives publiques et privées dans l'action entreprise !

Il est des sujets plus particuliers qui sont d'actualité et qui, cette année, ont été l'objet d'intéressants débats et d'utiles précisions. Telle la *prévention de la tuberculose à l'école*, discutée à la Conférence de Bâle, soulevée à l'Académie de médecine et dans de nombreuses sociétés et dont les principes sont actuellement bien fixés. Le Dr Genevrier les précisera dans un article prochain.

Telle encore la question capitale de la *construction des hôpitaux d'enfants* et de la *prophylaxie des infections hospitalières par des mesures appropriées*. Longuement discutée à Bâle et reprise à Paris, cette question est actuellement nettement éclairée ; on sait l'importance de locaux bien compris au point de vue de l'isolement et celle d'une discipline étroite du personnel médical et infirmier. Il est, à cet égard, des collectivités de nourrissons modèles. M. Maillet à la fondation Parquet, à Neuilly, en a réalisé une, sur laquelle il a donné les plus intéressantes précisions (*Société de médecine publique*, juin 1935, et *Mouvement sanitaire*).

M. Bohn, dans la *Pouponnière des enfants assistés de la Seine à Antony*, organisée sur l'initiative de M. Mourier, a obtenu d'excellents résultats (*Société de médecine publique, Mouvement sanitaire*, mai 1935, et *Le Nourrisson*, juillet 1935). La pouponnière reçoit ses nourrissons de l'hospice des Enfants-Assistés à l'âge de un à trois mois ; ils sont répartis en des cellules qui n'en contiennent jamais plus de trois (il y a en tout 35 chambres et 12 boxes d'isolement individuel) ; l'alimentation comporte du lait de femme (fourni par six nourrices), du babeurre, du lait condensé, du lait de vache, et le régime de chaque nourrisson est progressivement modifié de sorte que, en deux à trois mois, ils soient adaptés à l'allaitement artificiel ; ils sont alors dirigés sur un centre d'élevage. Grâce aux précautions prises (et notamment à celles instituées vis-à-vis des infections que M. Bohn a détaillées à la Conférence de Bâle), la mortalité de la pouponnière est extrêmement faible ; de plus de 20 p. 100 en 1927, elle est tombée à 1,10 p. 100 en 1934.

Nous avons nous-même montré à cette occasion quels efforts avaient été poursuivis dans les services des nourrissons des Enfants-Assistés et quels résultats significatifs ils avaient permis d'obtenir.

Une autre question toujours d'actualité est celle de la *mortalité infantile* et de ses causes. M. Lesage, avec M. Moine, en a poursuivi l'étude générale dans la France entière, et a publié des statistiques importantes et significatives. Certains points ont été, d'autre part, spécialement étudiés. C'est ainsi qu'au Congrès de Bruxelles, les rapports de MM. Lust et de Leener, de MM. Moine et Leclainche, de M. Rouèche, ont montré combien avait diminué la *mortalité par diarrhée, par gastro-entérite* (*La Médecine infantile*, septembre 1935). La *mortalité par infections respiratoires* reste malheureusement encore trop élevée, et c'est pourquoi les mesures préventives, telles que l'isolement de tout suspect et l'emploi du masque, doivent être de rigueur dans toutes les collectivités de jeunes enfants.

La *protection de l'enfant à la campagne* est toujours difficile et la pénétration des principes d'alimentation saine et de puériculture dans le foyer paysan reste un problème ardu à résoudre. Il a été soulevé à Bruxelles, dans l'intéressant rapport du professeur Caronia (*La Médecine infantile*, avril 1935). Il vient d'être évoqué également au Congrès d'hygiène par MM. Lesage et Cruveilhier. Il sera, au cours de 1936, l'objet d'autres discussions.

Le *péril des variations climatiques* est lui aussi à l'ordre du jour. Nous parlons ailleurs du petit volume de MM. Mouriquand et Josserand. Il faut toujours redouter chez le nourrisson l'excès de chaleur comme l'excès de froid, et, dans nos organisations hospitalières, l'absence de climatisation ou au moins de ventilation est parfois la cause de désastres. Cette année, MM. Cathala, Bosquet et Kiryczanski ont montré que l'*insolation* pouvait, chez l'enfant, entraîner un syndrome méningé tardif (*Archives de médecine des enfants*, septembre 1935), et M. Santillana a décrit le *syndrome du sirocco* chez le nourrisson en Tunisie (*Ibid.*). Inversement, MM. Lesage, Cruveilhier, Michel-Lévy et Moine ont étudié les rapports qui existent en France entre la *fréquence des pluies et la mortalité chez l'enfant* ; les départements pluvieux (nombre de jours de pluie supérieur à 153 par an) comprennent, d'une part, l'Ile-de-France, la Normandie et la région du Nord, et d'autre part l'Alsace-Lorraine et la Franche-Comté ; c'est en général dans ces régions que la mortalité est la plus élevée ; quand il y a discordance, c'est qu'un autre facteur a modifié l'influence des pluies fréquentes, ce facteur étant probablement l'état du sol, perméable ou non ; les auteurs pensent en effet que c'est l'état hygrométrique élevé de l'atmosphère qui est responsable de l'élévation de la mortalité ; l'humidité de l'air semble agir sur la virulence intrinsèque des germes microbiens dont, en particulier, le professeur Madsen a mis en lumière l'influence des variations pour expliquer l'éclosion et la persistance des maladies infectieuses en général ; elle pourrait en outre favoriser la réceptivité des organismes (*Bull. de l'Acad. de médecine*, 23 octobre 1934).

Sans insister sur toutes ces questions qui exigeraient de longs développements, nous voudrions encore rappeler les croisades menées par la vaillante

revue *l'Hygiène sociale* en faveur du bon lait. Elle a cette année (25 avril 1935) consacré tout un numéro à cette question et publié des articles significatifs (P. Lereboullet, Bordas, Paisseau, etc.) montrant les conditions à remplir pour assurer aux jeunes enfants un lait propre et sain. Son rédacteur en chef, le Dr Boyé, est en même temps secrétaire général du Parti social de la Santé publique et y mène, avec M. G. Schreiber, son vice-président, une vigoureuse campagne en faveur du bon lait. Hélas ! nous devons ne pas nous illusionner sur les difficultés d'ordre extra-médical qui s'opposent et s'opposeront, on peut le craindre, longtemps encore à toute réforme efficace sur ce point pourtant capital. Du moins chacun, dans son domaine, doit-il s'efforcer de réaliser, pour les enfants confiés à sa direction, une alimentation en lait dont l'origine et les qualités lui soient garanties.

Diététique du nourrisson.

L'alimentation du nourrisson sain ou malade a été, comme chaque année, l'objet de nombreux travaux d'ensemble. Signalons particulièrement le beau volume du professeur G. Frontali (*L'alimentazione del Bambino*, 230 pages, L. Pozzi, Rome, 1935), fort bien présenté et dans lequel on retrouve toutes les qualités de clarté, de précision, d'originalité de son auteur; le petit manuel excellent de M. Péhu et P. Bertoye (*L'alimentation du nourrisson malade*, Les Actualités médicales, Baillière, 1935), plein de notions cliniques et pratiques précieuses et très au point ; l'opuscule dont nous parlons ailleurs de M. Ribadeau-Dumas et de Mlle Lataste (*Les nourrissons débiles et prématurés, Etude diététique*, Masson, 1935). Ces auteurs donnent dans ce journal l'essentiel de leurs conclusions.

L'emploi du lait concentré sucré a soulevé une controverse. Le professeur Marfan (*Le Nourrisson*, novembre 1924) regrette que, depuis le décret du 25 mars 1924, les différentes marques de lait concentré sucré préparent du lait non écrémé contenant 10 grammes de beurre pour 100 au lieu de 7 grammes, et attribue à ce fait les moins bons résultats qu'il a obtenus depuis ce moment dans l'allaitement artificiel ; à cela, les fabricants répondent (Marfan et Blechmann, *Le Nourrisson*, mars 1935) que le décret en question n'a rien changé à leur fabrication qui a toujours employé un lait non écrémé contenant 35 grammes de beurre par litre ; ils pensent que les moins bons résultats actuels tiennent à ce que les mères outrepassent les doses nécessaires (pour obtenir une croissance plus rapide) et que, par ailleurs, le dosage du lait concentré par cuillerées à café, le plus utilisé, expose à des erreurs considérables, car la capacité de celles-ci est très variable et une même cuillère peut donner des volumes et poids variables suivant son degré de plénitude et l'épaisseur de la couche de lait concentré qui adhère à sa face inférieure ; il faudrait se servir uniquement de mesurettes de capacité fixe (les fabricants en ont établi). Il n'en est pas moins vrai qu'il serait souhaitable de disposer pour les nouveau-nés débiles, hypothrepsiques ou souffrant de troubles digestifs, d'un lait concentré sucré partiellement écrémé, préparé avec un lait renfermant, par exemple, 20 grammes de beurre par litre.

E. Rudaux, qui, avec nombre d'accoucheurs, se loue beaucoup du lait concentré sucré, en a récemment précisé les dilutions et les doses (*Presse médicale*, 4 mai 1935). Au surplus, si le lait concentré peut, mal employé, conduire à la *suralimentation* et à ses troubles, c'est l'*hypoalimentation* qui reste, dans la période actuelle, le gros danger pour le nourrisson. Nous l'avons maintes fois dénoncée ; le professeur Nobécourt y est récemment revenu dans ses leçons et l'a étudiée avec précision dans un important article (*Annales de pediatria*, Barcelone, mai et juin 1935). Les régimes défectueux en sont souvent la cause et notamment la diminution ou la suppression, trop facilement instaurée, du lait dans l'alimentation régulière du nourrisson. Si intéressants et si utiles qu'ils soient parfois, lors de troubles cutanés persistants et de certaines hypotrophies tenaces, *les régimes sans lait du nourrisson*, surtout au-dessous de six mois, *n'ont que des indications d'exception*. Nous ne sommes que trop souvent témoins des méfaits d'une suppression hâtive et mal compensée par le régime institué. Mais précisément il faut, avant de supprimer ou plutôt de largement restreindre l'alimentation lactée, savoir par quoi la remplacer. A cet égard, les études récentes de P. Baize (*Gazette des hôpitaux*, 28 septembre 1935, et *Bulletin médical*, 27 juillet 1935), de Jean Levesque qui étudie ces régimes et le rôle des farines azotées (soja, aleurone de tournesol) comme aliments de remplacement (*Bulletin médical*, 27 juillet 1935), sont utiles à lire. Certes, nous donnons souvent, surtout après six mois, trop de lait ; certes, nous devons quelquefois le très largement diminuer, en raison de l'intolérance du nourrisson au lait de vache et des phénomènes cutanés qu'il entretient. Mais il reste l'aliment fondamental, sans lequel chez le nourrisson, comme d'ailleurs chez l'enfant plus grand, il n'y a pas de développement physique vraiment satisfaisant. Et il ne faut jamais le supprimer ou le réduire sans savoir exactement quels aliments de remplacement on prescrira. D'où l'utilité des études ci-dessus mentionnées.

Avant de terminer ce chapitre et sans revenir sur les *laits acides* dont nous avons parlé l'an dernier, signalons l'excellente revue qu'en a faite le professeur Laurinsich (*La Pediatria*, août 1935).

Les **légumes** ont été pendant longtemps proscrits, en France, de l'alimentation du nourrisson ; ils sont encore à l'heure actuelle peu employés en général, tandis que, à l'instigation du professeur Feer (de Zurich), les pédiatres de langue allemande les prescrivent de bonne heure systématiquement. R. Mathieu approuve complètement cette conduite (*Rev. franç. de puériculture*, 1935, no 3). Leur utilité

est certaine : les légumes associés au lait et au babeurre constituent une alimentation riche en minéraux et en vitamines qui permet de guérir une maladie assez rare mais très grave : l'infantilisme intestinal, une maladie fréquente : la dyspepsie du lait de vache, et un syndrome extrêmement fréquent à Paris : l'anorexie du deuxième semestre ; les légumes devraient donc faire partie de l'alimentation normale du nourrisson. Mais il est essentiel de les donner après quatre mois seulement et toujours réduits en fragments très fins, soit par cuisson prolongée à la vapeur suivie d'une trituration mécanique très soignée, soit en utilisant les préparations commerciales de poudres de légumes plus faciles encore à digérer et plus riches en vitamines. Il faut, en outre, avoir soin de ne pas donner le lait et le sucre en trop grande quantité. Encore ne faut-il pas aller trop loin dans cette voie et, sous prétexte d'alimentation vivante, donner aux jeunes enfants, quotidiennement, des légumes crus comme c'est la coutume dans certaines écoles étrangères.

Poursuivant ses travaux cliniques et expérimentaux sur les **avitaminoses**, le professeur G. Mouriquand étudie dans un important article les *phases de curabilité et d'incurabilité des dystrophies alimentaires* (*Presse médicale*, 21 mars 1935). Il rappelle les grandes phases évolutives des dystrophies par carence et plus particulièrement de l'avitaminose C, génératrice du scorbut : période de précarence divisée elle-même en stade de dystrophie inapparente et stade de dystrophie fruste, période de carence affirmée, ces diverses périodes constituant la phase eutrophique ; puis vient une phase intermédiaire au cours de laquelle s'installe un plateau pondéral ; enfin s'installe la phase dystrophique ; au début de celle-ci, le médicament spécifique de l'avitaminose C, l'acide ascorbique peut amener la guérison complète ; un peu plus tard, il peut bien améliorer le scorbut, mais la dénutrition générale continue et amène la mort par cachexie ; enfin, plus tard, l'acide ascorbique est inefficace à tous points de vue ; un symptôme important, la diarrhée, apparaît au moment où la dystrophie générale commence à devenir incurable. Dans un autre mémoire, G. Mouriquand insiste sur les conséquences de ces notions dans le traitement des avitaminoses (*Les Grandes Thérapeutiques*, n° 4). Dans le même numéro, on trouve d'excellents articles de M. Ribadeau-Dumas sur l'*avitaminose B* chez l'enfant et de M. Rohmer sur l'*avitaminose C*. Nous-même avons étudié (P. Lereboullet et A. Bohn) la *vitamine D* et les conséquences de son absence dans les troubles osseux du jeune enfant, comme aussi l'utilité de son emploi à titre préventif ou thérapeutique. Mentionnons aussi les recherches intéressantes et significatives du Dr P. Schiaparelli et de son collaborateur Buogo, poursuivies à Pavie, sur le dosage de la vitamine C (acide ascorbique) dans divers aliments (lait de vache, lait humain, lait en poudre) et différents fruits (oranges, citrons, pommes, bananes, etc.). Schiaparelli étudie également l'élimination de la vitamine C dans l'urine (élimination plus élevée chez l'enfant au biberon que chez l'enfant au sein) et apporte toute une série de documents intéressants sur la fonction de la vitamine C dans l'organisme (*Rivista di clinica pediatrica*, Florence, juillet 1935).

Maladies des nourrissons.

Rachitisme. — Nous ne pouvons que rappeler les importants mémoires du professeur Marfan sur les formes cliniques de l'affection (*Le Nourrisson*, janvier, mars, mai 1935) et ses études sur l'étiologie, la pathogénie, la thérapeutique et la prophylaxie, parues dans la *Revue française de puériculture* (1934, nos 4 et 5, et 1935, n° 1) ; ainsi que le mémoire d'A. Policard, MM. Pélu et J. Boucomont sur l'histo-physiologie du rachitisme. Un travail très approfondi du professeur G. Gelli est consacré au métabolisme de l'ergostérol et arrive à cette conclusion pratique intéressante que l'ergostérol hydrosoluble est mieux absorbé qu'en solution huileuse (*Arc. ital. di pediatria e puericultura*, mai 1935). Un mémoire très documenté de P.-E. Morhardt étudie les possibilités du lait irradié dans la prophylaxie du rachitisme, sans arriver, du reste, à des conclusions définitives (*Progrès médical*, 7 septembre 1935). Tel n'est pas l'avis du professeur E. Wieland, qui envisage à la fois la prophylaxie du rachitisme et de la tétanie (*Rev. franç. de puériculture*, 1935, n° 3) ; les mesures d'hygiène générale forment la base sur laquelle pourra se fonder la prophylaxie spécifique de ces affections ; celle-ci devra atteindre toutes les couches de la population, spécialement les plus indigentes ; elle devra s'appliquer dès la grossesse chez la mère et au plus tard à la fin du troisième mois chez le nourrisson et durer toute la première année, surtout pendant les six mois d'hiver pauvres en soleil ; pour l'auteur, le meilleur procédé est, chez l'enfant nourri artificiellement, le lait irradié et, chez le nourrisson au sein, les préparations de vitamine D.

Tétanie. — E. Gorter et Mlle J.-J. de Does l'étudient chez le nourrisson de moins de trois mois (*Rev. franç. de pédiatrie*, 1934, n° 6). Ils pensent qu'elle est responsable d'un grand nombre de convulsions du premier âge et fondent cette opinion sur l'abaissement de la calcémie chez leurs malades et les bons résultats du traitement de la tétanie.

Sans revenir aujourd'hui sur cette vaste question des *convulsions du premier âge* que nous avons abordée l'an dernier, signalons la leçon claire et précise de H. Janet sur le sujet, qui constitue une actuelle et excellente mise au point (*Journal de médecine et chirurgie pratiques*, 25 eepttembre 1935).

Scorbut infantile. — L'étude radiologique de cette affection est faite dans un travail de Viglietta (*La Pediatria*, 1934, p. 875) et dans la remarquable thèse de A. Chevallier, inspirée par M. Marquézy (Paris, 1935) ; ce dernier fait remarquer que, en France, la radiographie des lésions osseuses du scorbut infantile n'a guère retenu l'attention des auteurs

jusqu'au mémoire de M. Lelong et J. Chabrun et la leçon de l'un de nous au sujet d'un petit malade dont les films successifs présentaient les lésions lés plus caractéristiques. A propos d'un enfant que MM. Marquézy et Chevallier ont suivi plusieurs années, celui-ci peut donner un exposé très complet et montrer que les signes les plus fréquents du scorbut infantile sont : *a*) la ligne épiphysaire sombre, élargie, irrégulière, décrite par Frænkel ; *b*) le noyau d'ossification à centre clair et à contours opaques et nets (signe de Wimberger) ; *c*) la présence aux extrémités de la ligne épiphysaire d'éperons latéraux qui sont le premier signe des hémorragies dont, plus tard, on voit les ombres sous-périostées.

Tube digéstif. — L'*anorexie* du nourrisson reste à l'ordre du jour, car elle est certainement l'un des symptômes pour lesquels le médecin est le plus souvent consulté. R. Mathieu a, cette année (*Journal de médecine et chirurgie pratiques*, 10 juin 1935), étudié l'*anorexie des nourrissons sous-alimentés avec le lait de vache*, observée au cours du deuxième semestre de la vie, les troubles névropathiques qui l'accompagnent, et insiste sur l'utilité, pour y remédier, des régimes de légumes préconisés par Feer (de Zurich). L'un de nous est revenu, à propos de plusieurs cas significatifs, sur le *facteur nerveux dans l'anorexie*, montrant que ce facteur, quelle que soit l'origine du symptôme, est responsable sinon de l'apparition de l'anorexie, du moins de sa persistance : ce sont l'excitabilité nerveuse du petit malade et le nervosisme du milieu qui l'entoure et spécialement de sa mère qui commandent et la longue durée de l'anorexie et l'hypotrophie qui en est la conséquence. Ce sont notamment les erreurs de technique de l'entourage qui, trop souvent, entretiennent et aggravent l'état constitué. Aussi, quelle que soit la valeur des multiples traitements conseillés contre l'anorexie (y compris l'*acupuncture*, employée par Lavergne avec des résultats très inconstants (*Le Nourrisson*, mai 1935), ils demeurent insuffisants tant qu'on ne s'adresse pas à ce facteur nerveux par des conseils appropriés à l'entourage et au besoin par l'isolement de l'enfant hors du milieu familial (P. Lereboullet, *Congrès de nipiologie de Trieste* et *Archives de médecine des enfants*, novembre 1935).

Aérophagie. — Nous avons, l'an dernier, signalé les recherches de MM. Lelong et Aimé sur l'œsophage du nourrisson et les applications qui en pouvaient être faites à l'étude des vomissements du nourrisson.

Dans une communication à la *Société de pédiatrie* (mars 1935) et surtout dans un article publié avec l'un de nous (P. Lereboullet, Lelong et Aimé, *Presse médicale*, 6 octobre 1935), ils ont donné une étude physio-radiologique très complète des *vomissements par aérophagie* ; la déglutition d'air est due exclusivement à la consistance des repas : minime avec un repas épais, elle est considérable avec les liquides, et les autres facteurs classiques n'ont qu'un rôle insignifiant ; l'évacuation d'air par le cardia (éructation) est antiphysiologique ; l'évacuation par le pylore, seule physiologique, s'obtient facilement, si l'enfant est placé dans le décubitus latéral gauche, pendant la demi-heure qui suit la tétée. De ces recherches dérive une thérapeutique utilisée jusqu'ici empiriquement dans les vomissements du nourrisson : les repas épais ; c'est ce qu'expose P.-M. Losay dans sa thèse (Paris, 1935). C'est depuis les essais de P. Gallois en 1907, que les repas épais sont prescrits chez certains nourrissons vomisseurs après échec des médications habituelles ; ces repas épais, de longue date employés par nous avec succès, agissent en supprimant la déglutition d'air en excès ; leur efficacité est particulièrement nette dans les vomissements par aérophagie, se produisant chez un nourrisson de moins de six mois, à n'importe quel moment après la tétée, donnant lieu au rejet tantôt de lait non caillé, tantôt de lait caillé, tantôt de lacto-sérum, avec conservation de l'appétit, selles normales, sans signes importants de dyspepsie gastro-intestinale, sans signes de sténose organique. Ces repas épais peuvent être réalisés avec trois sortes d'aliments : 1° lait et ses dérivés : lait réduit par l'ébullition (Weill, Maillet), lait concentré, lait sec, petit suisse mélangé de lait et de sucre ; 2° bouillies épaisses avec ou sans lait, et notamment bouillies de farines azotées, selon la technique de Ribadeau-Dumas ; 3° autres aliments, tels que purées de légumes, fruits, puddings.

Les recherches que nous venons de rappeler, poursuivies à l'hospice des Enfants-Assistés, montrent avec quelle prudence il faut porter le diagnostic de *spasme de l'œsophage*, celui-ci se voyant à l'état normal. C'est toutefois à ce spasme de l'œsophage que R. Baron a consacré sa thèse (Paris, 1935). A propos d'un cas personnel, il tente d'en préciser les signes et le diagnostic et estime que l'aboutissant du cardiospasme peut, dans certains cas, être le *méga-œsophage*. A celui-ci, H. Corrèze consacre sa thèse inspirée par F. Ramond et reposant sur 13 cas inédits (rappelons que nous en avons publié un cas qui a fait en 1926 le sujet de la thèse de Mlle Lecoq). La pathogénie du méga-œsophage s'éclaire par les recherches de M. Lelong et P. Aimé sur la morphologie de l'œsophage du nourrisson expliquée peut-être par l'état spécial de son système nerveux ; le méga-œsophage offre, en effet, un aspect semblable à l'œsophage normal du nourrisson et peut, dès lors, apparaître comme une dilatation due à la persistance de cet état infantile ou à une perturbation acquise qui tendrait à établir un état neurotonique comparable à celui du nourrisson (Paris, 1935). La persistance chez l'enfant et chez l'adulte d'une disposition anatomique normale du nourrisson explique peut-être également la pathogénie du *dolichocôlon*, qui fait le sujet de la thèse de R. Richard (Paris, 1935), inspirée par P. Nobécourt qui a consacré au dolichocôlon d'importantes leçons cliniques ; la forme classique est d'un diagnostic facile à cause de la constipation et de l'aérocolie, mais il est des formes frustes pour lesquelles il est nécessaire de recourir à la

radioscopie avec lavement baryté ; le mégacôlon peut, sous l'influence de certains facteurs, succéder au dolichocôlon, qui peut aussi se compliquer de colite chronique et de prolapsus rectal.

Mentionnons enfin la récente et fort intéressante thèse de E. Schneegans (Strasbourg, 1935), sur le *rôle de la déshydratation dans les troubles digestifs du nourrisson*. Elle est pleine de constatations précises et neuves et nous aurons à y revenir dans ce journal.

Affections cutanées. — Le *pemphigus épidémique* du nouveau-né constitue une affection extrêmement contagieuse qui sévit dans les maternités et les crèches dès les premiers jours et dans les premers mois de la vie ; dans sa thèse (Paris, 1935), B. Adam de Beaumais en étudie la prophylaxie et le traitement, tels qu'il les a vus réalisés à la maternité de l'hôpital de Saint-Germain-en-Laye par J. Courtois et R. Lecoq. L'auteur a constaté dans les bulles l'absence de streptocoques et, à l'inverse, la constance du staphylocoque doré ; il se rattache à l'opinion qui regarde le pemphigus comme une des manifestations polymorphes du staphylocoque doré, puisque de fréquentes relations apparaissent entre cette maladie de l'enfant et les abcès du sein ou lymphangites de la mère ; selon l'auteur, l'usage d'un vaccin approprié, dès la naissance de l'enfant, est d'une remarquable efficacité en y adjoignant l'emploi d'une pommade antivirus appliquée en couche mince sur le sein de la mère quand elle nourrit ; on peut également, avec de bons résultats, injecter du bactériophage dans les bulles et les muscles, et il faut éliminer du régime de l'enfant tout excès de sucre et de féculents. Fort heureusement d'ailleurs, ce pemphigus guérit le plus souvent facilement et sans suites aucunes.

A côté du pemphigus épidémique apparaissant après la naissance, il est une autre variété dite *pemphigus congénital*, où les bulles existent dès la naissance ; plusieurs cas en ont été publiés par J.-J. Bindschedler, A. Vallette et P. Woringer et, d'autre part, par Willemin-Clog, Stœrr et Cardyn (*Le Nourrisson*, juillet 1935) ; M. Bossoulade a consacré une intéressante thèse (Paris, 1934) à des cas analogues ; du point de vue pathogénique, il peut s'agir, suivant les résultats de l'examen bactériologique des bulles, soit de contamination intra-utérine, soit d'affection dystrophique non contagieuse de la peau s'accompagnant d'épidermolyse.

Le pemphigus épidémique peut revêtir deux formes : l'une bénigne, l'autre grave, qui présente des rapports étiologiques avec la *maladie de Ritter* ou dermatite exfoliatrice du nouveau-né ; à des cas de cet ordre, se rapportent les publications de G. Boisson (*Le Nourrisson*, 1935), de C. Carreno et N.-A. Yanzon (*Arch. arg. de pediatria*, février 1935) et de Daveo et Bassargette (*Le Nourrisson*, juillet 1935). Il semble qu'il n'y ait aucun rapport entre le pemphigus et la maladie de Leiner-Moussous, comme nous l'avons maintes fois soutenu.

Nous sommes récemment revenus sur ce sujet et, dans les mémoires publiés par P. Lereboullet et A. Bohn (*Soc. de pédiatrie*, mai 1935, et *Le Nourrisson*, juillet 1935) sont publiés ou résumés 50 cas de *maladie de Leiner-Moussous*, observés en deux mois dans un seul des trois étages de la Pouponnière d'Antony. Ces faits, minutieusement suivis, ont permis de saisir tous les degrés de l'affection, depuis l'eczéma séborrhéique du cuir chevelu et de l'érythème intertrigo jusqu'à l'érythrodermie desquamative généralisée la plus accentuée, de même l'évolution habituelle vers la guérison, la maladie ayant presque constamment pris fin avant cinq mois ; de constater l'association fréquente de troubles digestifs, d'ailleurs bénins, la coexistence habituelle d'otites et de rhino-pharyngites, l'hypotrophie consécutive, d'ailleurs passagère. Tous les enfants étaient à l'allaitement artificiel, et les trois enfants de nourrices, restés presque seuls indemnes à l'étage, étaient à l'allaitement mixte. Aucun des enfants atteints n'est devenu secondairement un eczémateux, et il y a lieu de séparer complètement l'érythrodermie desquamative de l'eczéma. L'interprétation de ces faits est difficile ; elle semble devoir être cherchée dans une sensibilisation de l'organisme analogue à celle analysée récemment par Ravaut dans les levurides cutanées. Peut-être les infections auriculaires et rhino-pharyngées, relevées chez presque tous les enfants, sont-elles à l'origine de cette sensibilisation. En tout cas, l'alimentation, sensiblement la même à l'étage atteint et au rez-de-chaussée, la prédisposition congénitale ou héréditaire, l'hérédo-syphilis étaient absolument hors de cause. Ce sujet de l'érythrodermie desquamative du nourrisson a fait l'objet de la thèse de Mlle J. Melon, inspirée par M. Hallez (Paris, juillet 1935).

Maladies des enfants.

Diphtérie. — Nous avons déjà signalé dans ce journal la courte et substantielle monographie dans laquelle le professeur Debré a résumé ce que, en biologie et en clinique, on doit savoir actuellement de la diphtérie. M. Poinso, qui a souvent publié sur la diphtérie maligne, groupe aujourd'hui ses idées dans un volume sur cette forme si importante de diphtérie, n'envisageant que l'angine diphtérique maligne, un second volume devant être consacré aux autres localisations.

En Italie, une importante étude basée sur 9000 cas de diphtérie, observée de 1905 à 1932 à l'hôpital des Contagieux de Milan (*Arch. ital. de pédiatrie et de puériculture*, mai 1935), est publiée par W. Schwartz et G. Fachini. Elle est tout à fait favorable à la sérothérapie intensive, telle que nous l'avons maintes fois conseillée.

Ces mêmes auteurs se sont demandé si le pronostic de la diphtérie s'était aggravé dans les différents pays d'Europe et vingt-quatre grandes villes pendant les dernières années ; ils sont arrivés à cette conclusion qu'il n'y avait pas de règle générale et que tout dé-

pendait des conditions locales (*La Pediatria*, 1er avril 1935). Au Canada, M. A. Jobin signale la fréquence de la diphtérie dans la Crèche de Québec, le rôle du personnel dans sa propagation, l'utilité de la vaccination précoce (*Bulletin de la Société médicale de Québec*, juin 1935).

La diphtérie du nourrisson est étudiée par Pierret, Breton et Gambey (*Echo médical du Nord*, 2 juin 1935) ; confirmant les travaux de Marfan et ceux de Ribadeau-Dumas, ces auteurs montrent que c'est souvent une diphtérie soit larvée (avec coryza et troubles généraux), soit occulte (avec phénomènes généraux, paralysies, syndrome cholériforme et broncho-pneumonies) ; dans des cas de cet ordre, l'erreur n'est évitée que par l'ensemencement systématique du nez et de la gorge des nourrissons. Il en va de même quand il s'agit d'une épidémie d'angines rouges à bacille diphtérique comme celle que rapportent Crampon, Warembourg et Wattel (*Echo médical du Nord*, 24 mars 1935) ; leurs 7 malades guérirent rapidement, 6 avec et un sans sérothérapie. L'étude de la diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative s'est poursuivie dans les mémoires de E.-A. Underwood (*Lancet*, 1935, p. 364) et de F. Meersseman et P. Renard (*Presse médicale*, 10 avril 1935) ; on peut conclure de ces faits que la valeur de la réaction de Schick en tant que réaction d'immunité n'est pas toujours absolue et qu'il vaudrait peut-être mieux vacciner systématiquement la totalité des collectivités exposées, car il n'y a aucun inconvénient à vacciner les immuns et la vaccination constitue de toute évidence le moyen le plus efficace de prophylaxie.

Les résultats excellents obtenus dans le département de Meurthe-et-Moselle sont exposés dans la thèse de S. Mouton-Chapet (Nancy, 1935) ; l'auteur insiste sur un fait important : la vaccination ne supprime la diphtérie que si elle atteint une proportion voisine de 100 p. 100. Il est d'autres moyens de prophylaxie qu'il ne faut pas négliger, et la thèse de R. Viader (Paris, 1935), inspirée par P. Lereboullet, expose comment a été réalisée la prophylaxie de la diphtérie à l'hospice des Enfants-Assistés et quels résultats ont été obtenus depuis sept ans ; tout nourrisson à son entrée est ensemencé ; tout porteur de germes est isolé jusqu'à ce qu'on ait obtenu trois ensemencements négatifs, à trois jours d'intervalle ; la désinfection est obtenue assez rapidement grâce aux instillations nasales d'arsenicaux organiques selon la méthode de P. Lereboullet et J.-J. Gournay. Par cette prophylaxie systématique, dans cet hospice où les méfaits de la diphtérie avérée avaient été mis en relief par le professeur Hutinel et, plus tard, ceux de la diphtérie occulte par le professeur Marfan, la morbidité par diphtérie a pratiquement disparu des nourriceries, ce qui a entraîné une diminution notable de leur mortalité globale. En ce qui concerne les grands enfants, la prophylaxie s'est fondée sur la recherche de la réaction de Schick et la vaccination. Dans le milieu scolaire, la prophylaxie de la diphtérie pose une question souvent embarrassante : celle de la durée du délai d'éviction ; la thèse de B. Latour (Paris, 1934), inspirée par L. Tanon, expose que le malade peut être rendu à la vie commune trente jours après guérison clinique constatée, si deux prélèvements à huit jours de distance sont négatifs. Si le malade n'a pas été isolé, la quarantaine sera étendue à ses frères et sœurs ; s'il a été isolé, ils rentreront en classe quinze jours après, sauf certificat de deux ensemencements négatifs à huit jours d'intervalle ; si les frères et sœurs ont été vaccinés à l'anatoxine ou s'ils ont reçu du sérum préventif (1 000 unités) à l'occasion de la diphtérie du malade, ils pourront être admis sans délai. La question de la *sérothérapie* a suscité de nombreuses discussions : l'un de nous a essayé de les résumer dans un article récent (Saint Girons, *Concours médical*, 20 mars 1935) ; on peut en tirer les conclusions suivantes admises par la majorité des auteurs :

1° Il est indispensable, en matière de sérothérapie, de s'exprimer non pas en centimètres cubes de sérum, mais en unités antitoxiques ;

2° Il est d'une nécessité absolue que la sérothérapie soit aussi précoce que possible ; or, l'examen bactériologique demande vingt-quatre heures et est soumis à des causes d'erreur relativement fréquentes (Ed. Lesné, R. Debré et Gilbrin, R. Poinso, etc.) ; par conséquent, il faut savoir ne pas attendre le résultat de l'ensemencement et injecter, selon les règles classiques de Marfan, toute angine pseudo-membraneuse qui ne fait pas la preuve de sa nature non diphtérique (scarlatine, angine herpétique, syphilis, phlegmon de l'amygdale, amygdalotomie), toute angine lacunaire qui évolue en milieu diphtérique ou s'accompagne soit d'adénopathie marquée, soit de laryngite, soit de coryza à prédominance unilatérale ;

3° Les doses injectées varieront selon l'étendue des fausses membranes, la région, le milieu, le génie épidémique, et seront répétées, s'il y a lieu, le second et le troisième jour, mais c'est d'une sérothérapie initiale et intensive que dépend le succès ; selon la formule souvent répétée de l'un de nous, l'essentiel est de *frapper vite* et *fort*, sans s'emprisonner d'ailleurs dans des formules et des doses trop absolues. Nous ne pouvons que signaler la série d'articles groupés récemment sur la diphtérie, sa biologie (Dasso), son anatomie pathologique (Andrès Bianchi), ses localisations cutanées (Nicolas Greco), ses formes malignes (Schweizer et Senet), son immunité active (Luis Gret), sa vaccination (H.-D. Gonzalez), etc. (*Action medica*, août 1935). Cet ensemble d'articles est riche en remarques intéressantes, de même que ceux publiés dans les *Archivos de medicina infantil* de la Havane, n° 2, 1935.

Tetanos. — Les publications concernant le tétanos ont été assez nombreuses cette année. Nous signalerons seulement le fait de tétanos céphalique publié par H. Lieutier (*Arch. de pediatria del Uruguay*, décembre 1934), le cas de tétanos du nouveau-né

observé par Polion Buxo Izaguirre (*Annales de pediatria*, janvier 1935). Nous retiendrons les travaux qui ont trait au traitement et à la prophylaxie de l'affection. L. Guillemot et Ed. Périer ont utilisé avec succès dans deux cas les lavements de rectanol ou tribromo-éthanol dissous dans l'hydrate d'amylène (le tribromo-éthanol a déjà été employé à l'état pur chez les tétaniques sous le nom d'avertine). Le rectanol employé à la dose de $0^{gr},10$ par kilo de poids corporel semble dénué de toxicité chez les tétaniques ; il est facile à introduire sous forme de lavement, agit rapidement, procurant un sommeil profond de plusieurs heures ; dans les deux cas, la guérison est survenue, grâce également à la sérothérapie par voie intra-rachidienne et sous-cutanée ; les auteurs soulignent l'effet adjuvant du rectanol qu'ils ont employé dans leur premier cas à cause de la réaction violente provoquée par un premier essai de chloroformisation qui obligeait à renoncer à cet anesthésique (*Société de pédiatrie de Paris*, octobre 1934). Cette intolérance doit être exceptionnelle, car elle n'a pas été signalée dans les nombreux cas où la chloroformisation a été employée, suivant la méthode de Dufour. Celle-ci semble constituer un réel progrès dans le traitement du tétanos, comme en font foi les publications de R. Cruchet (*Pédiatrie*, octobre 1934), de L. Benoît et Mlle Merlin (*Pédiatrie*, mars 1935) et de nous-mêmes (Lereboullet, Saint Girons et Odinet, *Soc. de pédiatrie de Paris*, janvier 1935). En particulier, notre cas personnel qui concernait un tétanos aigu sans porte d'entrée constatable a été fort démonstratif par la rapidité et la régularité de l'amélioration, puis de la guérison ; l'enfant a admirablement supporté neuf chloroformisations et six ponctions lombaires qui ont permis d'introduire par voie rachidienne 100 centimètres cubes de sérum purifié à 5 000 unités par ampoule, 160 centimètres cubes par voie intramusculaire et autant par voie intraveineuse, ce qui a fait un total de 420 centimètres cubes, représentant 210 000 unités antitoxiques. La rapidité de la guérison complète de ce tétanos aigu a été remarquable. Malgré ces progrès, le tétanos reste une maladie dont la mortalité est lourde. Aussi y aurait-il intérêt à généraliser la vaccination antitétanique par l'anatoxine de Ramon : c'est à quoi tendent les travaux de L. Bazy, et la commission réunie à son instigation à la Société de chirurgie a émis des conclusions très favorables. Il est vraisemblable que, sous peu, la vaccination antitétanique se généralisera comme la vaccination antidiphtérique : il y a avantage d'ailleurs, comme l'a montré Ramon, à associer ces deux vaccinations et la vaccination antitypho-paratyphoïdique et à les faire dès les premières années de la vie (*Journal médical français*, octobre 1934).

Fièvres typhoïdes. — Dans ces affections comme dans les autres maladies infectieuses, les *complications nerveuses* sont à l'ordre du jour. E. Deglos (*Pédiatrie*, décembre 1934) a observé chez un enfant de douze ans une grave atteinte de *polynévrite généralisée* dont l'évolution a été si rapide au début, qu'on a pu craindre un syndrome de Landry et dont l'enfant n'a gardé aucune séquelle ultérieure. H. Elias, M. Schachter et I.-G. Lemlehis (de Bucarest) consacrent un travail d'ensemble aux *complications nerveuses de la fièvre typhoïde des enfants* (*Rev. française de pédiatrie*, 1934, t. X, n° 5) ; pour eux, l'atteinte du système nerveux au cours de la typhoïde de l'enfant est fréquente et précoce, mais les cas frustes sont les plus communs, d'où la nécessité de les rechercher systématiquement. Ils étudient successivement les complications méningées qui sont les plus fréquentes, les encéphalites qui sont les plus graves, et les myélites, plus rares. Ces complications assombrissent beaucoup le pronostic et prédisposent aux rechutes. C'est de cette dernière éventualité que traite la thèse de J. Martel (Paris, 1935). Les *rechutes* sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte et surviennent surtout après des formes légères ; elles sont presque toujours très bénignes. M. A. Perez-Medina a étudié dans sa thèse (Paris, 1935), la *coexistence de la tuberculose et de la fièvre typhoïde* chez l'enfant. Trois modalités sont possibles : *a*) fièvre typhoïde chez un tuberculeux ; *b*) tuberculose et typhoïde évoluant parallèlement à l'état aigu (cas très rare) ; *c*) tuberculose postérieure à la typhoïde. Enfin, la *vaccination préventive* contre les typhoïdes est exposée dans un article du professeur J. Carles (*Pédiatrie*, décembre 1934) et la thèse de H. Ray (Paris, 1934). On ne doit vacciner que les sujets en parfait état de santé ; en particulier, comme y insiste M. Meersseman (*Soc. de médecine militaire française*, 12 juillet 1934), il ne faut pas vacciner un sujet ayant présenté une albuminurie même transitoire. Chez les sujets jeunes, peu résistants, Carles préconise le lipovaccin T.A.B. en une seule piqûre. La vaccination par voie buccale, logique dans une affection à déterminations intestinales, mais jusqu'à présent d'effets discutés, serait efficace d'après plusieurs statistiques récentes ; c'est ainsi que dans les États confédérés africains, elle a fait tomber la morbidité de 23,3 p. 100 à 4,7 p. 100. Mais cette voie compte plus d'insuccès que la voie sous-cutanée et donne une immunité de moins longue durée. Au surplus, l'association des trois vaccins courants (anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, vaccin antitypho-paratyphoïdique) crée une immunité nettement supérieure à celle qu'on obtient par les mêmes vaccinations faites séparément. Cette pratique des vaccinations associées a donné déjà d'excellents résultats dans l'armée (Dopter).

Rougeole. — G.-R. Moreau a donné, dans sa thèse (Paris, 1935), la *statistique* des cas de rougeole observés à l'hôpital Hérold en 1932-33-34 ; l'affection a été surtout fréquente entre deux et six ans ; la mortalité générale a été de 12 p. 100 pour s'élever à 38,88 p. 100 dans la première année et à 21,19 p. 100 dans la deuxième ; la broncho-pneumonie reste le facteur principal de mortalité surtout chez le nourrisson ; les convulsions ont été fréquentes et ont pro-

duit deux décès ; il a été observé deux cas de méningite et deux d'encéphalite. C'est aux *complications nerveuses* qu'ont été consacrées trois thèses récentes. Mlle E. Guinard (*Thèse Paris*, 1934) étudie les *méningites morbilleuses* et en donne deux observations inédites dues à Cambessédès et à Alajouanine ; ces méningites apparaissent à la fin de l'éruption et se signalent par l'élévation de la température et des phénomènes généraux violents ; le liquide céphalo-rachidien est généralement clair avec réaction de type mononucléaire : tous les examens de laboratoire sont négatifs ; ces méningites guérissent sans séquelles ; on peut les attribuer, soit au virus morbilleux lui-même, soit à un virus neurotrope. Les *encéphalites* sont plus rares, d'après la thèse (Paris, 1935) de J.-M. Giraudoux, inspirée par L. Babonneix ; mais elles sont plus graves : si la mortalité ne dépasse pas 15 p. 100, les séquelles sont fréquentes (40 p. 100) et parfois sévères (cécité, idiotie) ; le liquide céphalo-rachidien est le plus souvent normal, mais parfois il existe une réaction lymphocytaire. La *myélite*, enfin, est exceptionnelle (J. Flori, Thèse Paris, 1935) ; elle survient au décours de la maladie et peut réaliser deux types : myélite ascendante dont le pronostic est réservé du fait d'une atteinte bulbaire possible ; myélite transverse, flasque ou devenant spasmodique. Tous ces faits rendent plus souhaitable que jamais la prophylaxie de la rougeole ; à ce point de vue, comme aussi pour le traitement, l'emploi du sang de convalescent et à défaut d'individu normal (mais à plus fortes doses), s'est étendu et donne des résultats excellents : c'est ce qui ressort des publications de J. Bonrepaux (*Bull. Soc. catalana de pediatria*, janvier 1935) et de Cassoute, Montus et Riss (*Com. médical des Bouches-du-Rhône*, 1er mars 1935) ; ces derniers auteurs estiment que l'immunité conférée par le sérum de convalescent est beaucoup plus courte qu'on ne l'avait cru (4 à 5 jours au lieu de 15 à 20) ; aussi préfèrent-ils injecter le sérum moins précocement après la contamination et obtenir non la séro-prévention mais la séro-atténuation de la rougeole, rejoignant ainsi les conclusions de Debré et de nous-mêmes.

Rhumatisme articulaire aigu. — Les travaux parus ont trait à l'épidémiologie, aux symptômes et à la thérapeutique de l'affection.

A l'*épidémiologie*, est consacrée la thèse de Mme G. Capitain-Barré (Paris, 1935), qui montre à côté des cas sporadiques l'existence de petites épidémies indiscutables ; mais la contagion est rarement évidente. La porte d'entrée est en général le rhinopharynx, et c'est au moment de l'angine que se fait presque toujours la contagion. Il faut également retenir le rôle d'une disposition spéciale héréditaire, du froid humide et du refroidissement. Les récidives dépendent plus d'une réanimation des germes que d'une surinfection ultérieure. Dans un travail relatant 15 cas de rhumatisme articulaire aigu, R. Delgado Correa et O. Maccio (*Arch. de pediatria del Uruguay*, février 1935) affirment également la contagiosité de l'affection dont ils ont vu des faits indiscutables, le plus souvent d'un enfant à l'autre, mais aussi de père à enfant.

Le *début abdominal* de l'affection est moins exceptionnel qu'on ne le croit classiquement. P. Gautier (de Genève) rapporte la curieuse histoire d'un garçon de six ans qui fut opéré d'appendicite alors qu'il s'agissait de rhumatisme articulaire aigu, avec lésion cardiaque ultérieure (*Revue médicale de la Suisse romande*, 23 septembre 1934). P. Gautier a relevé dans la littérature six faits analogues. Leur pathogénie, comme le fait observer P. Nobécourt, n'est pas élucidée ; Grenet, Lesné et Launay estiment que la séreuse péritonéale répond à l'infection rhumatismale comme les séreuses articulaires. Le diagnostic est malaisé ; il faut surtout tenir compte de la conservation d'un bon état général et de l'absence de facies péritonéal. Le diagnostic n'est pas plus facile quand il s'agit de *maladie de Bouillaud à forme typhoïde*, comme dans le fait relaté par M. Recordier et G. Dumon (*Com. méd. des Bouches-du-Rhône*, 15 février 1935) ; il fut fondé sur l'apparition d'une cardiopathie et l'action du salicylate.

C'est aux résultats du traitement de la maladie de Bouillaud par ce médicament qu'est consacrée la thèse de J. Gaudouet (Paris, 1935), inspirée, dans le service de P. Nobécourt, par Ducas. L'auteur cite de nombreux faits d'échecs de la médication salicylée correctement conduite et lui dénie toute action spécifique ; il pense que dans l'affection, il faut distinguer deux éléments différents : un élément articulaire, congestif, douloureux, qui serait une réaction d'allergie et sur lequel agit le salicylate ; un élément infectieux dû, soit à un virus inconnu, soit à certaines races de streptocoques, soit encore au bacille d'Achalme ; c'est à cet élément infectieux qu'est due la lésion cardiaque contre laquelle le salicylate est impuissant. Cette opinion ne saurait être admise sans conteste et, comme l'a dit l'un de nous, dans une leçon consacrée au traitement de l'affection (P. Lereboullet, *Concours médical*, 17 février 1935), il est indispensable d'assurer au petit malade, dans tous les cas où le rhumatisme articulaire aigu paraît être en jeu, le bénéfice d'un traitement salicylé intensif, méthodique et prolongé, seul efficace et qui, dans quelques cas du moins, paraît avoir influencé favorablement l'évolution des lésions cardiaques. Ce sont aussi les conclusions du dernier mémoire du regretté Morquio (*Rev. médico-sociale de l'enfance*, mai-juin 1935) sur les cardiopathies rhumatismales chez l'enfant, dans lequel il estime qu'au cas de manifestation cardiaque, le traitement médical hygiénique et social doit durer au moins trois ans pour obtenir une amélioration dans l'état du cœur et éviter les récidives.

Syphilis. — Nous avons ailleurs signalé le nouveau volume de leçons cliniques consacrées par le professeur Nobécourt à la syphilis infantile (Masson, 1935). Il est très riche d'observations instructives. M. Pélu a consacré une leçon à la symptomatologie

et au diagnostic de la syphilis dans la première enfance, montrant combien le tableau s'en est modifié depuis les descriptions classiques, à cause surtout d'une thérapeutique plus précoce et plus efficace (*Rev. franç. de puériculture*, septembre 1934). Une idée analogue est exprimée par Ed. Lesné et Mme Linossier-Ardoin dans leur mémoire intitulé « Le bel enfant syphilitique » ; actuellement, on ne voit guère que le tableau de l'infection atténuée avec hypotrophie, intumescence du foie et de la rate, lésions squelettiques discrètes et troubles digestifs légers; mais, très souvent, l'enfant syphilitique est un bel enfant tout à fait normal en apparence ; c'est la règle quand les parents ont été correctement traités ; c'est assez fréquent dans les syphilis un peu traitées ; cela devient fort rare quand l'affection a été méconnue. Mais le bel enfant syphilitique n'est normal qu'en apparence : une maladie est pour lui un très grave danger et il est exposé à la mort subite. Ce n'est pas à dire qu'il faille imposer à tous les hérédo-syphilitiques un traitement systématique : tout dépend de ce qu'a été le traitement des parents ; s'il a été suffisant, si l'enfant est normal du point clinique et sérologique, on peut s'abstenir; dans le cas contraire, il faut instituer un traitement suffisamment prolongé et surveiller l'enfant de très près en cas de maladie intercurrente (*Le Nourrisson*, septembre 1934). Dans sa thèse, inspirée par Grenet (*La Famille syphilitique*, Thèse de Paris, 1934), R. Marçais suit l'évolution de la syphilis dans la famille à partir du moment où elle s'y introduit : pénétration le plus souvent par les parents, rarement par les enfants (*syphilis innocentium*) ; évolution variable suivant la précocité du diagnostic et l'intensité du traitement ; à la première génération, évolution de la syphilis reproduisant dans ses grands traits celle de la syphilis acquise, par étapes avec phase septicémique, puis phase localisée, mais amélioration progressive des « produits » à mesure que l'affection vieillit; à la deuxième génération, transmission de la syphilis plus rare, mais certaine ; l'affection peut même poursuivre son évolution au delà de la deuxième génération, surtout si le traitement a été insuffisant. Mais celui-ci peut être gêné par la difficulté du diagnostic dans les formes mineures, à cause de l'infidélité de certains critères : chez 4 nouveau-nés ayant succombé dans les premiers jours et chez lesquels la syphilis était mise hors de doute par la constatation du tréponème, 4 fois la réaction de Bordet-Wassermann a été négative et une fois négatif aussi le signe de Wegener (épaississement de la couche chondro-calcaire du cartilage de conjugaison), d'après Pigeaud et Brochier (*Le Nourrisson*, septembre 1934). Dans un cas fort curieux observé par J.-M. da Rocha et A. de Assis (*Arch. de médecine des enfants*, juin 1935), un enfant de quatre ans a présenté des signes cliniques et radiologiques simulant de façon impressionnante la tuberculose pulmonaire ; le diagnostic de syphilis a été fondé sur le caractère négatif des réactions tuberculiniques et la constatation d'une réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, avec excellents résultats ultérieurs du traitement spécifique. Dans le diagnostic de la syphilis congénitale, G. Bailey Rustamente insiste sur la valeur d'un signe hématologique : l'importance de la diminution du chiffre des hématies par rapport à la faible diminution de l'hémoglobine, d'où augmentation de la valeur globulaire (*La Prensa medica argentina*, 1935, n° 5). A. Boissier, sous l'inspiration de M. Pinard, a consacré sa thèse (Paris, 1935) à l'étude d'un signe peu connu de l'hérédo-syphilis, souvent associé à la myopie : l'hypertrichose de l'espace intersourcilier qui fait que les sourcils semblent se rejoindre au-dessus de la racine du nez ; ce signe correspond au mot « taroupe » du dictionnaire de Littré, mais ce terme a eu la malchance d'être supprimé dans le récent dictionnaire de l'Académie. La *fièvre syphilitique* existe chez l'enfant ; dans sa thèse (Paris, 1935), M. Beyra y Alemany montre qu'elle est surtout fréquente en cas d'atteinte hépatique et que son diagnostic certain ne peut être obtenu que par le traitement d'épreuve. Cette atteinte hépatique est fréquente dans la première enfance. Minas Chalkias étudie dans sa thèse (Paris, 1934) la syphilis du foie dans la moyenne et la grande enfance ; héréditaire en général, parfois acquise, la syphilis du foie se manifeste par des accidents qui s'apparentent aux lésions du tertiarisme, dont la seule caractéristique est la gomme ; le diagnostic ne peut, en général, qu'être soupçonné par l'examen clinique ; c'est la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang qui en apporte la preuve. La *méningite hérédo-syphilitique* de l'enfant est rare, puisque le cas observé par R. Debré, J. Marie et Mlle A. Bernard-Pichon constitue le septième dont ils aient connaissance (*Soc. de pédiatrie de Paris*, juin 1935, et Thèse de Mlle A. Bernard-Pichon, Paris, 1935) ; le tableau clinique était celui de la méningite tuberculeuse et le diagnostic ne fut posé, les réactions tuberculiniques ayant été négatives, que par la notion d'une réaction de Bordet-Wassermann positive pendant la grossesse chez la mère ; ce n'est qu'après des mois de traitement actif (biiodure de mercure, bismuth) que le liquide céphalo-rachidien devint normal et cependant, à douze mois, l'enfant présente un considérable retard psycho-moteur.

Une série de travaux fondés surtout sur l'examen radiographique a précisé les notions classiques sur la *syphilis osseuse*. M. Pélu et A. Policard insistent sur leur extrême fréquence dans la syphilis congénitale : plus de 70 p. 100 des cas (*Soc. de pédiatrie de Paris*, mars 1935).

E. Sorrel et Mme Sorrel-Dejerine étudient les diverses formes anatomiques de la syphilis des os longs dans la seconde enfance, et plus spécialement une forme rare simulant le kyste essentiel des os (*Soc. de pédiatrie de Paris*, octobre 1934). A la même séance, P. Lereboullet et F. Benoist ont publié un cas caractéristique de *pseudo-kyste osseux syphilitique*

de la première enfance, observé chez un nourrisson de deux mois et demi du sexe féminin et qui a fait le sujet de la thèse de M. Viderman (Paris, 1935) ; la biopsie a nettement établi le caractère des lésions que les résultats rapides du traitement bismuthé ont confirmé. L'étude radiologique de la maladie de Parrot a fait le sujet de la thèse de F.-J. Simon (Paris, 1934) ; il a pu en suivre plusieurs cas dans le service de l'un de nous ; les films en série ont montré que les lésions osseuses sont multiples, ne sont pas limitées à l ostéochondrite épiphysaire, mais s'accompagnent d'altérations de la diaphyse ; les lésions du rachitisme et de la maladie de Barlow peuvent présenter des analogies objectives très grandes avec les lésions radiologiques de la maladie de Parrot ; les examens successifs montrent l'amélioration progressive des lésions osseuses à la suite du traitement.

D'autres publications ont trait aux *rapports de la syphilis et des glandes endocrines*. B. Zalman dans sa thèse (Paris, 1935), inspirée par P. Blum, montre la fréquence avec laquelle la syphilis touche l'hypophyse et détermine des signes plus ou moins marqués de dyshypophysie ; la thèse de S. Leith (Paris, 1935) expose les rapports de la syphilis et du syndrome adiposo-génital. Deux autres thèses (Sauerquelc et Hornstein, Paris, 1935) sont consacrées à l'opothérapie thyroïdienne chez le nourrisson et l'enfant syphilitique ; à tout âge, chez l'enfant, on observe fréquemment des lésions spécifiques du corps thyroïde ; il est donc logique d'instituer la thérapeutique thyroïdienne, mais en commençant par de très faibles doses. Enfin, L. Boussard (*Thèse de Paris*, 1934) étudie le résultat éloigné du traitement de l'hérédo-syphilis ; chez des nourrissons et des jeunes enfants traités dix ans auparavant au sulfarsénol dans la consultation du professeur Couvelaire, les résultats ont été d'autant meilleurs que le traitement d'assaut a été plus énergique, régulier et persévérant ; toutefois, les lésions de l'hérédo-syphilis de seconde génération réagissent très mal au traitement et comportent un mauvais pronostic.

Tuberculose. — Les observations de *tuberculose congénitale* demeurent assez rares pour qu'il soit intéressant de signaler le fait observé par H. Grenet, M. Metzger, A. Héraux et J. Mézard dont la valeur est expérimentale (*Archives de médecine des enfants*, avril 1935). Il concerne une fillette née à la suite d'une césarienne vaginale et séparée immédiatement de sa mère qui ne l'a jamais vue et est morte de granulie pulmonaire et méningée cinq jours après la naissance ; l'enfant est vaccinée au BCG et, la mère étant notoirement syphilitique, reçoit des frictions mercurielles et du sulfarsénol; à partir du quarante-huitième jour, l'état cesse d'être satisfaisant ; on constate de la diarrhée, puis de la fièvre, de l'amaigrissement, des râles pulmonaires, l'augmentation de volume du foie et de la rate ; l'enfant succombe à deux mois et quatre jours et l'autopsie révèle une tuberculose généralisée avec extrême abondance de bacilles de Koch.

Dans une importante thèse (Toulouse, 1935), J. Lasserre a tenté une *synthèse anatomo-clinique des syndromes ganglio-pulmonaires au cours de la tuberculose grave de la première enfance ;* cette forme est caractérisée par un syndrome ganglio-pulmonaire prédominant avec diffusion de la maladie dans l'organisme, produisant soit des lésions spécifiquement tuberculeuses, soit des altérations histologiques viscérales ; la lésion qui fait l'unité de cette forme de tuberculose est l'alvéolite exsudative, puis caséeuse associée à une médiastinite tuberculeuse. L'auteur admet comme plus fréquente qu'on ne croyait autrefois la possibilité de la tuberculose congénitale et regarde comme à peu près constante l'infection de l'enfant par le virus filtrant, sans qu'il soit possible de prévoir l'avenir de ces sujets.

L'existence de *cavernes* chez le nourrisson n'est pas exceptionnelle ; L. Babonneix et R. Ménétrel ont autopsié chez un enfant de six mois une tuberculose ganglio-pulmonaire avec volumineuse caverne du sommet gauche (*Soc. de pédiatrie de Paris*, mars 1935). J. Huguet et M. Massot ont observé un cas curieux de tuberculose aiguë chez un nourrisson, suivie d'excavation avec persistance d'un bon état général ; R. Poinso donne une bonne étude d'ensemble de la tuberculose cavitaire du nourrisson (*Pédiatrie*, avril 1935).

La **splénomégalie** est un symptôme fréquent au cours de la tuberculose du premier âge ; M. M. Chassin en a suivi un grand nombre de cas dans le service de Léon Bernard (Thèse Paris, 1935) ; quand la cuti-réaction est positive, il trouve la rate grosse dans 31,3 p. 100 des cas et seulement dans 6,1 p. 100 au cas de cuti-réaction négative ; de plus, la constatation d'une splénomégalie chez un nourrisson contaminé par le bacille de Koch a incontestablement une valeur pronostique défavorable: la mortalité atteint 36,7 p. 100 chez les nourrissons tuberculeux splénomégaliques, et 6,8 p. 100 seulement chez les autres.

La **vaccination par le BCG**, non seulement se continue, mais encore s'intensifie ; c'est ainsi qu'en France, C. Guérin (*Académie de médecine*, 15 janvier 1935) signale en 1934, par rapport à 1933, une augmentation des vaccinations de 19 p. 100 et des revaccinations de 33 p. 100 ; ce n'est pas à dire que cette méthode n'ait pas suscité des attaques énergiques (J. Taillens, L. Tixier, à la *Société de pédiatrie de Paris*, novembre 1934 et avril 1935) ; mais l'immense majorité des pédiatres estime que l'expérience commencée a déjà donné des résultats assez démonstratifs pour être continuée et intensifiée; de très nombreux mémoires émanant de tous les pays exposent chaque année ce qu'il advient des nourrissons vaccinés au BCG, et les conclusions sont plus qu'encourageantes. La récente étude du professeur Arvid Wallgren, analysée dans ce journal, est particulièrement démonstrative (*Journ. of the Americ. med. Association*, 3 novembre 1934, et *Paris médical*, 9 février 1935). Elle montre que, grâce à la vaccination intracutanée par le BCG, la mortalité infantile

a diminué à Göteborg de manière impressionnante. Son travail répond à la majorité des objections adressées au BCG, telles que l'un de nous les a exposées dans une leçon récente (P. Lereboullet, *Journal des Praticiens*, 25 mai 1935, et *Société médicale du XVII*e *arrondissement*, 25 février 1935) ; ces critiques sont de deux ordres :

1° *Inefficacité du BCG.* Il est sûr que certains nourrissons échappent à la vaccination, soit parce qu'ils ont rejeté le vaccin, soit parce que celui-ci n'a pas été absorbé ; la preuve en est dans le nombre relativement élevé de nourrissons qui gardent des réactions tuberculiniques négatives, d'où la nécessité de revacciner — et il est possible qu'à ce point de vue la méthode intracutanée d'A. Wallgren constitue un progrès décisif — et de maintenir le nourrisson à l'abri de toute contamination aussi longtemps que nécessaire et au moins deux mois après la vaccination. Par ailleurs, il est exorbitant, dans une maladie à rechutes comme la tuberculose, d'exiger une immunisation absolue à l'égard d'une contamination même massive ; ce qu'il est raisonnable de demander au vaccin, c'est un certain degré de prémunition qui mette l'organisme à l'abri des désastres d'une primo-inoculation importante ; il est bien des faits qui prouvent cette immunisation relative. S'il est des faits bien observés de mort par méningite tuberculeuse chez des nourrissons correctement vaccinés, la discussion qui a suivi, à la *Société de pédiatrie de Paris*, la communication d'H. Eschbach a prouvé que ces cas étaient fort peu nombreux (Marfan, Schreiber, 9 avril 1935) ;

2° *La nocivité du BCG* est le deuxième et fort grave reproche qui lui a été adressé. On a été jusqu'à l'accuser de causer la tuberculose ; les faits de cet ordre sont rarissimes et n'entraînent pas la conviction, car il est impossible de prouver de façon irréfutable que le nourrisson a été mis rigoureusement à l'abri de toute contamination, et par ailleurs on n'a jamais prouvé scientifiquement que le germe isolé du sujet dérivait du BCG, auquel, rappelons-le, on n'a jamais pu expérimentalement restituer sa virulence. Mais le plus souvent on se contente d'adresser au BCG des reproches moins graves : les vaccinés reprendraient plus lentement leur poids de naissance, ils présenteraient des troubles digestifs, seraient plus fragiles à l'égard des diverses infections. Là encore, il est bien difficile de conclure en l'absence de toute statistique précise et portant sur un grand nombre de cas bien observés, et, à ce point de vue, les faits allégués ne sauraient prévaloir contre les statistiques imposantes comme celle d'A. Wallgren ou celles de C. Kerezturi, W.-H. Park, P. Vogel et M. Levine (*Am. J. of Dis. of Child.*, septembre 1934), d'A.-L. Prior (*Pediatria y puericultura*, octobre 1934) et d'H. Foley et L. Parrot (*Ann. de l'Institut Pasteur*, novembre 1934). S'il est encore trop tôt pour émettre des conclusions définitives, il est permis de continuer et d'intensifier la vaccination par le BCG jusqu'à ce que la commission de l'Institut Pasteur présidée par le professeur Marfan ait publié le résultat de son enquête ; c'est là l'opinion de l'immense majorité des pédiatres, comme le prouvent les déclarations provoquées par le journal *Pédiatrie* d'avril 1935 et les comptes rendus du *Congrès international de la protection de l'enfance de Bruxelles* (juillet 1935).

La question de la vaccination non seulement du nourrisson, mais de l'enfant et même de l'adulte est devenue beaucoup plus actuelle et pressante depuis que l'étude des cuti-réactions pratiquée systématiquement à tous les âges et notamment chez les jeunes étudiants en médecine et les infirmières au début de leurs études, a montré la considérable proportion de sujets neufs à l'égard de la tuberculose : 50 p. 100 à dix ans (Lereboullet et Gavois, *Paris médical*, 15 janvier 1935) ; 20 à 25 p. 100 à Paris, chez les étudiants en médecine et les infirmières (Courcoux, Troisier et Bariéty, etc.) ; à Strasbourg E. Vaucher, Straus et Schneegans ont trouvé, chez les étudiants, la proportion de 30 p. 100 et signalent qu'à l'étranger on a observé 40 p. 100 à New-Haven et 52 p. 100 à Oslo (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 14 décembre 1934) : ceci montre la fréquence avec laquelle on peut rencontrer la *primo-infection tuberculeuse* avec tous ses risques chez l'enfant et l'adulte.

Une des formes les plus fréquentes et les plus bénignes de primo-infection tuberculeuse semble être l'**érythème noueux** ; sa pathogénie a suscité récemment des discussions dont la portée pratique est considérable ; ce n'est pas à dire du reste que l'origine tuberculeuse de l'érythème noueux soit admise sans conteste : certains restent fidèles à la doctrine classique et J. Comby est convaincu de l'autonomie de l'affection, en faveur de laquelle il donne des arguments de valeur (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 14 décembre 1934). Mais la grande majorité des pédiatres pense que la tuberculose est la principale cause de l'érythème noueux, et leurs arguments sont fort convaincants ; on les trouvera exposés dans l'important mémoire du regretté Morquio (*Presse médicale*, 14 mars 1934) et dans une leçon de P. Lereboullet (*Gaz. des hôpitaux*, 2 janvier 1935) : fréquence des antécédents bacillaires, des épidémies, familiales ou non, d'érythèmes noueux indiscutablement tuberculeux alors qu'on avait voulu faire jouer contre cette étiologie la notion d'épidémicité (Morquio, P. Lereboullet et Bigart, P. Bertoye et Bernheim, *Pédiatrie*, avril 1935) ; constance ou presque des réactions tuberculiniques surtout si l'on a soin (R. Debré) d'employer, en cas de besoin, les intradermo-réactions en concentration systématiquement croissante : A. Wallgren admet que « chez un enfant, l'érythème noueux équivaut à une réaction positive à la tuberculine » ; existence de signes radiologiques de tuberculose chez les petits malades ; arguments bactériologiques fondés sur la recherche du bacille dans le contenu gastrique, la culture du sang sur milieu de Löwenstein, l'étude du virus filtrant par inoculations en série à l'animal. Les travaux récents

ont également précisé les rapports entre l'érythème noueux et l'allergie tuberculeuse ; A. Wallgren a montré que l'érythème noueux est souvent plus précoce que les réactions tuberculiniques, qu'il constitue comme le signal annonçant que l'enfant est ou va devenir sensible à la tuberculine et qu'il faut suspecter l'évolution du processus tuberculeux ainsi révélé ; c'est à ses travaux comme aussi à ceux des autres auteurs suédois (Ernberg, Nils Levin, N. Joansen) et français (Léon Bernard et J. Paraf, Pic, Delore et P. Courmont, Debré et J. Bernard) qu'est due la notion bien établie des relations étroites qui unissent l'érythème noueux et la primo-infection tuberculeuse. Il est possible du reste que, même chez un tuberculeux, l'érythème noueux ne soit pas lié à une primo-infection, mais soit déclenché par une réinfection soit tuberculeuse, soit même non tuberculeuse, et il faut faire intervenir avec F. Coste et J. Bernard les recherches de Bordet sur l'allergie non spécifique et celles qui sont poursuivies sur le phénomène de Schwartzmann-Sanarelli, pour expliquer les faits cliniques observés par Duvoir, Pollet et Picquart (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 13 juillet 1934), par P. Nobécourt et P. Ducas (*Soc. de pédiatrie de Paris*, décembre 1934), par F. Coste et J. Bernard, J. Cathala, Rist, R. Debré, E. Bernard et R. Broca (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 14 décembre 1934) et par Bertaccini (*La Medicina internazionale*, n° 12, 1934). Tous ces faits sont analogues ; particulièrement démonstratif est celui de Nobécourt et Ducas, concernant une fillette de sept ans chez laquelle l'apparition de l'érythème noueux semble traduire la modification brutale de l'allergie tuberculeuse sous l'influence d'une infection pulmonaire surajoutée pneumococcique ou streptococcique.

Maladies de l'appareil respiratoire. — Pseudo-tuberculoses pulmonaires du nourrisson. — Cette question fait le sujet de la thèse de Mlle Th. Dubois (Paris, 1934), inspirée par L. Ribadeau-Dumas qui a lui-même consacré, avec Al. Netter, un travail aux lésions micro-nodulaires du poumon, qui en constituent le substratum anatomique (*Arch. de médecine des enfants*, janvier 1935). Tantôt ces lésions sont aseptiques, d'ordre hémorragique ; tantôt elles résultent d'une infection par septicémie (d'où angéio-alvéolite) ou par déglutition non massive de liquides septiques (d'où broncho-alvéolite) ; dans toutes ces circonstances, les lésions sont disséminées, parcellaires, analogues aux granulations et aux tubercules miliaires de la tuberculose pulmonaire, et l'analogie est d'autant plus frappante qu'il existe généralement dans ces altérations pulmonaires, tuberculeuses ou non, un foyer plus étendu, plus large, souvent localisé au hile comme dans la tuberculose de l'enfant ; ces ressemblances se comprennent aisément : l'alvéolite franche aiguë et l'alvéolite tuberculeuse ne se distinguent l'une de l'autre que par la présence de l'agent microbien spécifique ; du point de vue radiologique, les ressemblances sont également très étroites, de sorte que le diagnostic se fonde surtout sur le caractère de la cuti-réaction.

Hématothérapie des broncho-pneumonies. — P. Rohmer et B. Tassovatz (*Rev. franç. de pédiatrie*, 1935, n° 2) étudient les résultats obtenus depuis trois ans en traitant par la transfusion du sang les broncho-pneumonies du premier âge ; leur statistique porte sur 161 cas, dont 100 ont été transfusés avec une mortalité de 30 p. 100 pour ce qui est des formes graves, tandis que, dans les mêmes conditions, la mortalité a été de 70 p. 100 chez les non transfusés ; les auteurs pensent qu'il faut employer cette méthode dans les broncho-pneumonies graves ; les résultats sont d'autant meilleurs que la transfusion est employée plus près du début de la maladie et qu'on la répète plus systématiquement jusqu'à l'apyrexie. A Bruxelles, M. Rohmer d'une part, M. Cohen d'autre part, ont apporté de nouveaux faits en faveur de cette méthode. J.-A. Seoane s'est loué dans sa thèse (Paris, 1934) d'une méthode plus simple en pratique courante : l'injection sous-cutanée ou intramusculaire de sang des parents ; il injecte 10 centimètres cubes jusqu'à un an et 20 à 40 centimètres cubes plus tard et préconise la répétition des doses tous les jours et même deux fois par jour. B. Baussan, au lieu du sang total, a utilisé, avec son maître Guillemot, dans diverses infections, broncho-pulmonaires ou autres, l'immuno-transfusion sous-cutanée de plasma humain ; il n'a pas essayé la voie intraveineuse à cause des réactions qu'ont observées parfois E. Lesné, P. Brodin et Fr. Saint Girons ; comme donneurs, il a employé tantôt des sujets convalescents de la même maladie, tantôt des individus préparés rapidement par quelques injections de vaccin ; il pense que le plasma possède la même valeur que le sang total pour ce qui est de la transmission des propriétés antimicrobiennes et antitoxiques, que son emploi est plus simple et expose à moins de risques ; il possède également cet avantage de simplicité et de rapidité par rapport au sérum (Thèse de Paris, 1935). Les faits qu'il rapporte témoignent en faveur de la simplicité et de l'activité de la méthode.

Abcès du poumon. — Sans insister sur ce sujet toujours d'actualité, nous devons citer la très importante thèse de professorat de E.-A. Beretervide (Buenos-Aires, 1934) qui en donne une étude fort complète montrant que l'évolution est capricieuse, que le pronostic immédiat n'est pas mauvais, l'enfant ne mourant pas de vomique, mais que le pronostic éloigné n'est pas favorable : sur 61 cas empruntés à divers auteurs, il compte 32 guérisons, 26 décès et 3 résultats inconnus. H. Proby (*Bronchoscopie, œsophagoscopie et gastroscopie*, avril 1934) a eu des résultats excellents, dans un cas, de l'émétine et dans un autre, de la broncho-aspiration ; dans la forme chronique, le diagnostic est difficile : la fétidité de l'haleine, une expectoration plus ou

moins abondante ont chance de mettre sur la voie, mais souvent ces abcès sont une découverte de radiographie.

Maladies du cœur, du sang et de la rate. — Hypertrophie cardiaque congénitale. — Sans pouvoir aborder ici l'étude des nombreux travaux sur les maladies du cœur chez l'enfant, nous devons signaler la très importante communication faite par MM. Robert Debré, Julien Marie et J. Bernard, sur un nouveau cas d'*hypertrophie cardiaque congénitale* (*Soc. méd. des hôp.*, 7 juin 1935), cas dans lequel le diagnostic fut porté sur deux signes : l'importance de la dyspnée avec tirage et cornage et l'aspect en boule de l'ombre cardiaque. L'autopsie put mettre en relief l'aspect normal du myocarde sans infiltrations glycogénique, alors que dans un cas récent Pompe (d'Amsterdam) avait trouvé une extraordinaire richesse de dépôt de glycogène du myocarde et la diffusion de ce dépôt à la plupart des organes, mettant ainsi en relief une polycorie généralisée. A un aspect macroscopique commun, s'opposent donc deux formes histo-chimiques, l'une sans lésion apparente de la fibre cardiaque et sans surcharge de substance de réserve, l'autre avec un aspect vacuolaire des fibres, les vacuoles étant remplies par le glycogène.

Érythroblastoses infantiles. — Le mémoire consacré par M. Péhu l'an dernier dans ce numéro spécial à l'*ictère familial des nouveau-nés*, a exposé la question. Depuis, celui-ci est revenu dans diverses publications sur ce sujet fort intéressant, en distinguant les *érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né à type familial* et les *érythroblastoses de l'enfant à type racial*. D'autres observateurs ont publié des observations significatives, M. Comby a consacré au sujet une revue générale (*Arch. de méd. des enfants*, décembre 1934). Nous publierons dans un prochain numéro un exposé de toutes ces constatations nouvelles et d'un haut intérêt.

Agranulocytose. — L'agranulocytose, ou maladie de W. Schultz, a été assez souvent observée chez l'adulte depuis le cas de Turck en 1907 ; mais elle a été rarement signalée chez l'enfant, d'où l'intérêt de la thèse de Mme F. Luneau-Touzé (Paris, 1935) qui en a suivi un cas dans le service de H. Darré, et en a réuni dix autres observations ; on y retrouve comme chez l'adulte le syndrome infectieux, les lésions de sphacèle de la gorge qui en imposent souvent au début pour une diphtérie, et la diminution considérable des polynucléaires ; chez l'enfant, l'agranulocytose est rarement pure : elle est généralement associée à une légère anémie avec thrombopénie ; à côté de l'agranulocytose essentielle, sans doute d'origine infectieuse, mais d'étiologie inconnue, il y a des faits d'états infectieux : septicémie, suppurations locales s'accompagnant du syndrome agranulocytaire.

Splénomégalie. — La splénomégalie a une signification séméiologique importante dans la première enfance, comme le confirme la thèse d'E. Carrasco (Paris, 1935) inspirée par H. Grenet ; il montre que la splénomégalie a la valeur d'un symptôme cardinal dans la syphilis et, pour les contrées où ces affections sont endémiques, dans le paludisme et le kala-azar ; avant le quatrième mois, la grosse rate est le plus souvent liée à la syphilis ; après le quatrième mois, la tuberculose prend une place importante dans l'étiologie de la splénomégalie ; la valeur pronostique du symptôme est surtout grande dans la tuberculose, où elle peut impliquer 75 p. 100 de mortalité.

La **maladie de Gaucher** n'est pas exceptionnelle chez l'enfant ; c'est ce qui ressort de la thèse de Mlle H. Aghion (Paris, 1934), qui en rassemble 77 observations, dont une personnelle suivie dans le service d'E. Lesné ; chez une enfant de neuf ans, l'auteur a constaté les signes cardinaux de la maladie de Gaucher : énorme splénomégalie sans modifications profondes de la formule sanguine ; hépatomégalie, lésions osseuses prédominant au niveau de la tête et du col du fémur ; évolution de longue durée ; le diagnostic a pu être affirmé par la ponction de la rate et l'examen histologique de l'organe après splénectomie ; l'auteur insiste sur le syndrome cardio-rénal observé chez l'enfant : anasarque avec dyspnée, tachycardie, gros cœur et extrasystoles, et sur l'importance du syndrome hémorragique ; tous ces signes imposaient la splénectomie qui a donné des résultats fort satisfaisants. Chez le nourrisson, l'affection a une évolution rapidement mortelle ; on n'observe pas de lésions osseuses, mais les troubles nerveux sont assez fréquents. L'affection est souvent congénitale, familiale ; son étiologie et sa pathogénie restent obscures ; on a cessé d'y voir un cancer pour l'attribuer à un trouble du métabolisme des lipides, et on l'englobe dans le groupe des réticulo-endothélioses avec la lipoïdose de Niemann-Pick, la xanthomatose de Schuller-Christian, et l'idiotie amaurotique de Tay-Sachs.

La **splénectomie** a été pratiquée dans bien d'autres cas que la maladie de Gaucher ; A. Veinberg, dans sa thèse (Paris, 1934) inspirée par L. Babonneix, montre qu'elle n'est pas plus dangereuse chez l'enfant que chez l'adulte (tout en ayant ses risques) et qu'elle constitue le traitement héroïque de plusieurs affections : rupture de la rate, kystes, hémogénies et certaines anémies dont surtout l'anémie pseudo-leucémique du nourrisson.

Maladies du système nerveux. — Méningites. — L'étude des *méningites aiguës* a fait l'objet de toute une série de publications. Les *méningites à pneumocoques* ont été étudiées dans la thèse de J. Thévenin (Paris, 1935) et dans le mémoire de A. Carrau, C. Pelfort et N. Leone Bloise (*Arch. de pediatria del Uruguay*, mars et avril 1935). Dans leurs services respectifs, les auteurs ont observé, sur 859 cas de méningites diverses, 34 cas dus exclusivement au pneumocoque et 13 relevant de l'association de celui-ci avec le méningocoque, le streptocoque et le bacille de Pfeiffer ; près de la moitié de

ces faits concernent le nourrisson avant un an ; ces méningites sont rarement primitives ; leur évolution se répartit sur une durée très variable : deux jours à plusieurs mois, et se termine par la mort dans 97 p. 100 des cas ; les auteurs insistent sur les *formes partielles*, limitées à la cavité cranienne, car elles peuvent se présenter avec un liquide céphalo-rachidien normal ou presque, de sorte qu'elles peuvent être méconnues si l'on ne pratique pas la ponction ventriculaire. D'autres variétés étiologiques sont exceptionnelles, comme la méningite purulente à bacille d'Eberth dont G. Amore publie un fait observé chez un enfant de douze ans (*Rinascenza medica*, 15 mai 1934) et la méningite à pneumobacille de Friedlander comme dans le fait d'A. Rimoli et C.-P. Montagna concernant un nourrisson de dix-huit mois (*El Dia medico*, 1935, n° 24). H. Lieutier et H. Cantonnet ont observé chez un enfant de six ans une méningite aiguë bénigne dont la seule étiologie possible était une vaccination antivariolique pratiquée treize jours auparavant (*Arch. de pediatria del Uruguay*, mai 1935). Quatre faits de *méningite aseptique séreuse primaire* ont été étudiés à Kieff par A. Tcherkasoff et F. Merson (*Rev. franç. de pédiatrie*, 1934, n° 5) ; leur aspect clinique est très polymorphe ; elles peuvent simuler la méningite tuberculeuse, les tumeurs cérébrales et d'autres affections graves dont il est quelquefois très difficile de les différencier ; à ce point de vue, l'examen du liquide céphalo-rachidien donne de précieux renseignements surtout par le maintien au chiffre normal du sucre, des chlorures et du *p*H ; ces méningites présentent souvent un caractère épidémique, mais leur étiologie reste obscure. Les *méningites vermineuses* ont fait l'objet de la thèse de J. Guyot (Paris, 1935), inspirée par P. Lereboullet et J.-J. Gournay ; elles sont fort rares par rapport à la proportion énorme de porteurs de vers sains ; presque toujours elles sont dues aux ascaris, plus rarement à des oxyures, des tænias ou, comme dans les faits récents de J.-J. Gournay et Deisoris, à des trichocéphales ; elles simulent complètement la méningite tuberculeuse, sauf par la non-constatation du bacille de Koch ; elles sont moins bénignes qu'on ne le croit communément, puisque la mortalité totale est d'environ 10 p. 100. Enfin, M. Cathala, dans un mémoire que nous avons mentionné, et son élève Kiryczanski (Paris, 1935) ont étudié la *méningite de l'insolation* ; à côté des formes à début immédiat, il est des faits où les symptômes méningés n'apparaissent que cinq ou six jours après l'exposition au soleil ; ces méningites, si graves qu'elles puissent paraître, guérissent toujours, d'où l'importance pronostique de l'examen du liquide céphalo-rachidien qui reste normal, notamment pour ce qui est de la teneur en albumine ; dans leur pathogénie, le rôle de la fatigue musculaire semble très important, et parmi les rayons solaires, il semble, comme l'a montré Ch. Richet fils, que les rayons thermiques infra-rouges soient les plus dangereux.

Mongolisme. — Comme chaque année, de nombreux travaux ont été consacrés à cette affection si fréquente. Bornons-nous à signaler, outre les thèses de Fourmont sur les anomalies congénitales qui l'accompagnent (Paris, 1934), de Siloz sur les malformations cardiaques associées (Paris, 1934), de Wechsler (Paris, 1934), l'importante étude de Hascal Bentin (Toulouse, 1934) qui estime, avec son maître Sendrail, que le mongolisme ne mérite pas une place isolée dans la nosographie des idioties constitutionnelles. En dépit des arguments qu'il apporte, l'opinion classique qui attribue des caractères spéciaux au mongolisme nous semble devoir subsister.

J. Rosanoff et Handy sont revenus sur les faits observés chez les jumeaux et en rassemblent 64 cas (*Am. J. of Disease of Children*) ; comme Krabbe, comme P. Lereboullet et son élève Laguzet, comme Stransky, ils sont frappés de ce fait que seuls les jumeaux univitellins sont l'un et l'autre mongoliens (*Revue française de pédiatrie*, 1934, n° 2). C'est là un argument, entre beaucoup d'autres, en faveur de l'origine germinale du mongolisme (P. Lereboullet, Les jumeaux : *Le Nourrisson*, 15 septembre 1935).

Troubles de la parole et rôle de l'éducation. — Mentionnons, en terminant, la très suggestive et intéressante communication de Mme Borel-Maisonny (*Revue française de phoniatrie*, juillet 1935), sur trois enfants atteints de troubles de la parole marqués chez lesquels ce trouble de la parole était causé par une éducation absurde, nulle ou à contresens. Le tableau symptomatique était très varié, les cas nettement différents, mais l'analyse psychologique très fine qu'en a faite l'auteur, la manière dont elle a pu vite en avoir raison, montrent bien ici, comme tant d'autres troubles (telle l'anorexie), le rôle capital du milieu familial et de l'éducation donnée à l'enfant. Elle montre aussi combien le bilinguisme ou le plurilinguisme précoce ne valent rien chez les jeunes enfants, ainsi qu'y insiste avec elle E. Pichon. Elle établit, par les résultats démonstratifs qu'elle apporte, l'utilité de la rééducation bien dirigée. Le plus simple est d'agir avant l'âge scolaire. Le résultat est toujours satisfaisant et rapide.

Cette revue était terminée lorsque M. Comby (*Soc. méd. des hôp.*, 18 oct. 1935) a fort justement associé les médecins français à l'hommage rendu par nos confrères anglais à l'illustre pédiatre sir Thomas Barlow à l'occasion de son 90e anniversaire. Une publication d'ensemble sur le scorbut infantile (*Arch. of diseases in Childhood*, août 1935) a reproduit le mémoire initial de Barlow. Il montre combien justement cette affection est désignée sous le nom de *maladie de Barlow* et quels services son auteur a ainsi rendus à la jeune enfance.

SUR L'ÉTIOLOGIE DES ENCÉPHALITES AIGUES INFANTILES

PAR

J. COMBY et Mlle M.-Th. COMBY

L'hyperactivité du cerveau de l'enfant, liée à son développement accéléré et à sa vascularisation exceptionnelle, pouvait faire prévoir la fréquence et la gravité de son inflammation. Et cependant, avant le début de ce siècle, les encéphalites aiguës, non suppurées, de l'enfance n'avaient pas trouvé place dans les traités classiques de pédiatrie. Les méningites avaient absorbé toute l'attention des médecins d'enfants. Mais la roue a tourné et nous assistons aujourd'hui à l'épanouissement d'un chapitre nouveau, celui des *encéphalites aiguës infantiles*. Avant 1900, la lecture attentive des périodiques médicaux de France ou de l'étranger n'en faisait découvrir que de rares unités. Grâce à la ponction lombaire, de plus en plus répandue, on commença à voir clair dans le tableau confus des états méningés de l'enfance, et la cytologie du liquide céphalo-rachidien permit de séparer nettement les méningites des encéphalites : présence de leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien, *méningite* ; absence, pas de méningite.

Les travaux de F. Widal et de son école ont fourni une base au diagnostic différentiel des encéphalopathies de l'enfance. Avant eux, on pouvait parler de *méningisme*, de *pseudo-méningite*, de *méningite séreuse*. Désormais, ces expressions n'ont plus de sens. Elles traduisaient une erreur d'interprétation, elles marquaient une hésitation dans la conception moderne des encéphalites.

Les faits d'ailleurs se précisent, puis ils se répètent, ne laissant plus de place au doute.

Nous en rappellerons quelques-uns de typiques. Le 11 mai 1900, à la *Clinical Society* de Londres, Prickett et Batten rapportent un cas qui fait date dans l'histoire des encéphalites aiguës de l'enfance. Il s'agit d'un garçon de neuf ans, légèrement grippé en janvier 1899 ; après un jour de lit, il reprend ses occupations ; le quatrième jour, paralysie du bras droit, puis hémiplégie complète avec aphasie, état comateux suivi de mort en trois jours. A l'autopsie, méninges intactes, circonvolutions affaissées surtout à gauche, vaisseaux injectés ; au microscope, thrombose des petits vaisseaux, petites extravasations sanguines sous-corticales, cellules gonflées et confuses, etc. Batten (*Lancet*, 20 décembre 1902) rapporte un cas d'encéphalite coquelucheuse chez une fille de quatre ans et demi. L. Concetti (*Riv. di clin. pediatrica*, février 1903), chez un garçon de trois ans, souffrant d'embarras gastrique fébrile, note des symptômes méningés ; mais la ponction lombaire ne décèle ni bactéries, ni leucocytes dans le liquide céphalo-rachidien ; l'encéphalite aiguë ainsi découverte évolua vers la sclérose en plaques. B. Weyl (*Jahrb. f. Kind.*, 1906) a relevé le 17 décembre 1904, chez un enfant de cinq ans et demi, constipation, céphalée, vomissements suivis le 20 décembre de convulsions avec perte de connaissance, raideur de la nuque, nystagmus, respiration de Cheyne-Stokes. La ponction lombaire ne montre ni microbes, ni cellules. A l'autopsie, pas de méningite, circonvolutions aplaties et œdématiées, foyers non suppurés d'encéphalite autour des vaisseaux dans la substance corticale et la substance blanche (lymphocytes et plasmazellen), épaississement des parois vasculaires, dégénération des cellules : type d'encéphalite aiguë diffuse sans foyers localisés. Guy J. Branson (*Brit. med. Journal*, 20 avril 1905), chez une fillette de douze ans, a rapporté un cas d'encéphalite aiguë curable d'origine morbilleuse. J.-W. Findlay (*Glasgow med. Journal*, janvier 1906), chez une fillette de deux ans, a vu les oreillons se compliquer d'hémiplégie gauche avec terminaison favorable.

Déjà à cette époque, on avait vu que l'encéphalite aiguë pouvait compliquer la grippe, la rougeole, la coqueluche, les oreillons, etc. Elle peut survenir à la suite de toutes sortes de maladies infectieuses, spécifiques ou banales, manifestes ou latentes.

L'un de nous, en 1907, avait pu recueillir, dans l'espace de deux ans, 24 observations d'encéphalite aiguë de causes diverses. En août 1921 (*Archives de médecine des enfants*), il avait pu résumer l'histoire de 62 cas personnels et en dresser une petite statistique : 35 filles, 27 garçons ; âges de un mois et demi à quinze ans ; causes invoquées : grippe, 16 fois ; entérites, 10 fois ; coqueluche, 7 fois ; rougeole, vaccine, embarras gastrique, syphilis (2 fois pour chacune de ces maladies) ; chute sur la tête, 2 fois ; intoxication oxycarbonée, 1 fois ; otite, 1 fois. Restent 17 cas dont la porte d'entrée n'a pu être précisée ; mais l'apparition antérieure de coryza, de rhino-pharyngite, d'amygdalite porte à incriminer les premières voies digestives et respiratoires, particulièrement le cavum et l'arrière-bouche. Déjà à cette époque, on pouvait, en tenant compte de tous les cas publiés, dresser une statistique assez étendue des maladies causales : grippe, coqueluche, rougeole

scarlatine, rubéole, varicelle, oreillons, diphtérie, vaccine, fièvre typhoïde, entérites, catarrhes des premières voies, pneumonies et broncho-pneumonies, rhumatisme articulaire aigu, otites, intoxications, etc. En présence d'un sujet, enfant, adolescent ou adulte, entaché d'une séquelle paralytique, d'une épilepsie tardive, d'une idiotie acquise, on doit remonter dans les antécédents personnels des malades et ne pas se contenter comme autrefois du diagnostic de sclérose cérébrale, de porencéphalie, d'hémiplégie infantile, d'épilepsie essentielle, etc. Quand on fera la recherche des causes lointaines de ces infirmités, on trouvera presque toujours l'encéphalite aiguë infantile. C'est ce que fit avec tant de succès F. Raymond (*Arch. de méd. des enfants*, 1906), et ce que firent après lui, en 1906, 1907, etc., J. Comby, M. Chartier, P. Marie, L. Concetti, L. Morquio, L. Babonneix, J. Lhermitte, A.-B. Marfan et tant d'auteurs contemporains. La diversité des causes n'implique pas la diversité parallèle des lésions et localisations cérébrales. Des causes très différentes, des maladies absolument dissemblables aboutissent souvent au même tableau clinique et à la même anatomie pathologique. Et c'est pourquoi on n'est pas autorisé à décrire, comme espèces distinctes, des encéphalites grippales, morbilleuses, coquelucheuses, ourliennes, etc. Toutes ces encéphalites se ressemblent par leur dissémination, par l'absence de systématisation dans les symptômes comme dans les lésions. Elles ont des traits communs qui empêchent de les confondre avec l'encéphalite léthargique. Leurs séquelles sont stables, non évolutives, cicatricielles, si l'on peut dire. Parmi ces séquelles ne figure jamais le parkinsonisme, si spécial à la maladie de von Economo-R. Cruchet. C'est là un caractère distinctif qu'il importe de mettre en relief au double point de vue du diagnostic et du pronostic.

Les syndromes nerveux encéphalitiques nous semblent intimement liés, d'une part au terrain sur lequel ils évoluent par les réactions particulières aux petits malades, de l'autre à la maladie infectieuse elle-même, par son agent pathogène.

Terrain. — Les enfants sont atteints ordinairement de façon d'autant plus durable et profonde qu'ils sont plus jeunes. Le cerveau du nourrisson et du jeune enfant, constitué de cellules en intense activité, offre aux virus qui peuvent l'infecter, une fragilité particulière. Plus l'enfant est jeune, plus les phénomènes moteurs sont intenses ; il s'ajoute trop souvent un arrêt de développement global de l'encéphale qui se traduit par une arriération mentale. Chez les enfants qui approchent de l'adolescence, moins frappés que les plus jeunes, les syndromes moteurs ne sont souvent que transitoires ; ce sont les phénomènes psychiques maniaques ou démentiels qui représenteront les plus graves séquelles de l'encéphalite. Au substratum commun à tous les sujets suivant l'âge, s'ajoutent des prédispositions héréditaires ou personnelles fréquemment retrouvées par l'anamnèse et qui semblent jouer le rôle d'épine irritative.

F. Raymond et ses élèves, J. Comby, L. van Bogaert, ont beaucoup insisté sur ce point : l'hérédité alcoolique ou l'hérédité neuro-arthritique, l'existence de troubles mentaux chez plusieurs membres de la famille, a été souvent signalée par les anciens auteurs. L. van Bogaert a observé, chez un frère et une sœur, une « fragilité neuropsychique homologue jusque dans sa forme » ; l'un d'entre eux a présenté des troubles durables du caractère à la suite d'une rougeole ; l'autre a fait, à l'âge de cinq semaines, une chute sur le côté droit du crâne qui entraîne un chevauchement du pariétal droit. A cinq ans et six ans et demi, au cours de l'évolution d'exanthème de type scarlatineux, ce même enfant, dont le développement psychique et corporel était normal, présenta des phénomènes spasmodiques et douloureux des membres avec des troubles du caractère ; à sept ans, il contracta la rougeole et mourut d'encéphalite.

De cette observation, L. van Bogaert tire des conclusions qui nous semblent résumer les caractères du terrain propice au développement de l'encéphalite aiguë :

« 1° L'existence d'une prédisposition familiale vis-à-vis des séquelles neurologiques et psychiques des exanthèmes infectieux ;

« 2° La possibilité de voir réactiver, par une nouvelle infection, un certain état neuro-psychique momentanément latent ;

« 3° La nécessité de tenir compte, dans l'interprétation de la fragilité nerveuse de certains enfants, d'anciens traumatismes cranio-cérébraux de la toute première enfance, même lorsque ceux-ci n'ont pas laissé après eux des symptômes apparents de déficit intellectuel ou nerveux. »

En résumé, le cerveau de l'enfant est fragile en général ; dans des cas particuliers, les dispositions familiales, les traumatismes antérieurs, augmentent encore cette fragilité ; signalons le rôle probable de traumatismes obstétricaux légers passés inaperçus.

Des causes occasionnelles doivent en outre modifier ce terrain prédisposé : nous voulons parler de la maladie infectieuse initiale au cours de laquelle se développe l'encéphalite, maladie souvent ac-

compagnée de phénomènes congestifs, maladie hyperémiante, maladie vaso-dilatatrice. Il nous paraît admissible que la coqueluche surtout, mais aussi les autres affections à symptomatologie respiratoire, ainsi que les fièvres éruptives, s'accompagnent d'une intensité particulière de la circulation cérébrale, et que la vaso-dilatation ainsi acquise favorise le développement de l'encéphalite. Cette vaso-dilatation, les expérimentateurs nous en ont montré l'importance, soit qu'elle ait été nécessaire à la production d'une encéphalite chez les animaux de laboratoire (Eckstein), soit qu'elle ait été observée comme premier terme des lésions d'encéphalite expérimentale (Mme J. Roudinesco).

Quel est l'agent causal qui conditionne l'apparition de ces encéphalites ? telle est la question qui n'a pas encore reçu de réponse définitive.

Rappelons une fois encore que, ni cliniquement ni anatomiquement, aucun syndrome encéphalitique n'a pu être de façon certaine rattaché à une maladie infectieuse donnée ; il n'existe aucun test d'autonomie de l'encéphalite observée au cours de telle ou telle maladie infectieuse, et cependant nous ne croyons pas que l'encéphalite aiguë non suppurée soit une quant à son germe, mais bien qu'elle dépend de chaque agent virulent ou de sa toxine.

Cette opinion brutalement exposée doit être quelque peu commentée, ce qui nous permettra de rappeler les diverses théories qui s'opposent en cette matière.

Les ressemblances très frappantes qui unissent toutes les encéphalites para-infectieuses ont incité certains auteurs à rechercher l'existence d'un virus neurotrope unique, analogue à ceux de l'encéphalite épidémique, de l'herpès, de la poliomyélite, du zona ; ce virus neurotrope, existant à l'état latent chez certains sujets, serait réactivé par le germe de la maladie infectieuse initiale.

Cette hypothèse, rattachée aux séduisantes théories du biotropisme, n'a reçu aucune confirmation par les diverses expérimentations.

L'action des germes associés, tant recherchée à propos des encéphalites consécutives à la vaccine, n'a pas davantage pu être démontrée ; enfin les rapports épidémiologiques, entre les encéphalites post-infectieuses et la maladie de von Economo-Cruchet ou la poliomyélite, sont loin d'être probants et il ne paraît pas possible actuellement de rattacher à une maladie, à un virus neurotrope déjà connu, les encéphalites post-infectieuses qui en diffèrent par leurs formes cliniques, leur évolution, leurs lésions anatomiques, leurs caractères de non-contagiosité.

Signalons l'absence d'herpès dans les cas d'encéphalite post-infectieuse : dans toute la littérature que nous avons dû étudier, une seule observation de M. Chartier, en 1907, nous a fourni une notion d'herpès, associé à l'encéphalite.

L'hypothèse d'un virus neurotrope unique écartée, il reste à admettre l'action des virus propres à chaque maladie, à interpréter les cas dans lesquels la maladie initiale reste inconnue, enfin à envisager le mode d'action des agents pathogènes.

En ce qui concerne les fièvres éruptives à caractère septicémique, il semble admissible que certaines conditions de terrain favorisent la prolifération ou la fixation des virus par les centres encéphaliques. Pour la diphtérie dont la toxine agit ordinairement par voie nerveuse, les expérimentations nous montrent que, dans certaines conditions de particulière gravité, la propagation doit se faire par voie sanguine, et que par là encore, les caractères particuliers du terrain peuvent permettre la fixation des toxines par les cellules nerveuses.

En faveur de cette action des toxines militent à nos yeux les résultats des expérimentations, et surtout peut-être la date moyenne d'apparition des accidents nerveux par rapport à la date de contagion.

En effet, pour la vaccine, c'est le plus souvent du dixième au treizième jour après l'inoculation que se manifeste le syndrome nerveux ; pour la varicelle, de deux à six jours après le début de l'éruption, donc de seize à vingt jours après le contact infectant ; pour la rougeole, dans les vingt jours environ après les contacts ; pour les oreillons, un mois environ ; pour la typhoïde, les accidents encéphalitiques correspondent au deuxième ou au troisième septenaire. En ce qui concerne les autres maladies, ou les cas sont trop rares, ou la date d'apparition des accidents nerveux trop variable pour que l'on puisse en apprécier le maximum de fréquence quant à une date donnée.

Il n'est d'ailleurs pas dans notre pensée de prétendre établir en pareille matière de règle absolue ; nous avons voulu seulement indiquer que les accidents nerveux apparaissent, dans bien des cas, à une distance telle du contact infectant que les phénomènes aigus semblent traduire plutôt la diffusion des toxines par lyse microbienne que la prolifération du virus ; d'ailleurs, il ne nous semble pas impossible que des effets anatomo-cliniques semblables dépendent d'agents pathogènes différents.

Rappelons en outre que F. Raymond et ses élèves, s'appuyant sur les constatations expéri-

mentales de M. Chartier, insistaient déjà sur l'action des toxines libérées.

Nous ne saurions terminer ce bref chapitre sans résumer les très intéressantes hypothèses de L. van Bogaert. Cet auteur pense que l'encéphalite aiguë est la traduction des phénomènes allergiques.

En ce qui concerne les maladies éruptives, il considère que « l'exanthème est directement dû à la mise en liberté des toxines résultant de la lyse d'un virus, qui n'ont cessé de diffuser dans l'organisme pendant toute la période d'invasion. Ce virus par lui-même est atoxique. Les produits résultant de sa lyse sont seuls exanthématisants. L'exanthème est ainsi proportionnel à la capacité lytique du sujet, autrement dit à son pouvoir allergique, et c'est pourquoi on a proposé d'appeler ces toxines secondaires exanthématisantes, des toxallergines ». Suivant l'activité antitoxique de chaque organisme, le conflit allergique ou anaphylactique aboutira plus ou moins rapidement et plus ou moins complètement à l'équilibre qui réalise l'immunité. Le conflit morbide peut s'étendre : « Normalement, le système nerveux central est à l'abri de cette extension allergique derrière la barrière hémato-encéphalique. Il suffit que celle-ci ait perdu, par une atteinte antérieure, son pouvoir d'arrêt, pour que le conflit toxallergique se développe au niveau du dérivé ectodermique cutané. L'accident nerveux n'est ainsi qu'un épisode allergique de localisation exceptionnelle, apparu chez un sujet dont la pexique de la peau s'est révélée insuffisante et chez lequel une lésion antérieure a fragilisé la barrière hémato-encéphalique. »

Enfin L. van Bogaert observe, dans un milieu où règne la rougeole, une fillette qui fait une encéphalo-myélite sans présenter l'exanthème morbilleux. Dans une famille infectée par la varicelle, Dagnélie voit une ataxie aiguë chez une enfant qui ne contracte pas la varicelle par la suite. Van Bogaert en conclut que ces deux enfants « ont vraisemblablement été infectés en même temps que leurs camarades, mais la maladie est demeurée invisible ; plus exactement, elle ne s'est pas développée aux dépens de leur ectoderme cutané, et, quelle qu'en soit la forme, elle leur a conféré un état d'immunité spécifique ».

Nous avons tenu à citer très exactement l'auteur même de cette intéressante théorie qui, bien qu'elle n'ait pas encore reçu de consécration définitive, peut projeter quelque lumière sur la pathogénie des encéphalites aiguës non suppurées.

En résumé, l'étiologie et la pathogénie de ces encéphalites sont très discutées. Leur identité clinique et anatomique, leur indépendance vis-à-vis des complications nerveuses propres à certaines maladies infectieuses, ont incité les auteurs à chercher l'agent causal spécifique des encéphalites aiguës dans la série des virus neurotropes, en invoquant un phénomène de biotropisme.

Jusqu'à présent, ces recherches sont restées absolument vaines.

En outre, il n'a pu être prouvé davantage que l'un des virus neurotropes déjà reconnu expérimentalement comme agent pathogène de l'herpès, de la poliomyélite, de l'encéphalite épidémique, puisse être mis en cause.

L'action directe des virus de certaines maladies infectieuses, vaccine en particulier, est le plus fréquemment invoquée ; mais cette hypothèse n'est pas encore unanimement acceptée, les résultats positifs de l'expérimentation restant absolument exceptionnels.

Par contre, plusieurs auteurs ont pu mettre en lumière l'action de différentes toxines microbiennes (diphtérique, coquelucheuse) sur les centres nerveux et reproduire, en partant de ces toxines, les lésions dégénératives de l'encéphalite aiguë semblables entre elles, quel que soit le produit employé.

Dans le domaine clinique, les dates d'apparition des accidents encéphalitiques dans un certain nombre de cas, eu égard aux dates de début de l'infection, nous semblent se rapporter beaucoup plus à la période de libération des toxines par lyse microbienne qu'à la période proprement dite septicémique.

Toutefois, faut-il encore que les réactions du sujet favorisent la diffusion de ces toxines, puis leur fixation sur les cellules de l'encéphale ; sur ce point, la notion de l'allergie et celle du terrain occasionnel ou constitutionnel semblent bien se rejoindre. Enfin, les auteurs admettent en général l'apport des toxines par voie sanguine, et les expérimentations nous ont appris que les modifications vasculaires, la vaso-dilatation, favorisent considérablement la constitution d'une encéphalite.

LE RÉGIME DES NOURRISSONS DÉBILES ET PRÉMATURÉS

PAR

M. L. RIBADEAU-DUMAS et Mlle LATASTE

Définition des enfants débiles.

Les enfants débiles sont des nourrissons dont le poids de naissance est inférieur à 3 000 grammes. Ils se divisent en deux groupes dont les possibilités vitales et les conditions d'élevage sont différentes.

1° Les *prématurés purs* sont des nourrissons nés avant le terme normal de la gestation, en raison d'une cause obstétricale locale incapable d'exercer sur le développement de l'œuf une influence pathologique.

Avec ces enfants « immaturés » mais sains on pourra poser des règles diététiques et obtenir des croissances régulières.

2° Les *débiles vrais* subissent pendant leur vie fœtale l'influence d'une infection ou d'une intoxication des géniteurs. Leur développement est altéré et retardé et leur naissance peut être prématurée.

Il est impossible de formuler pour ces nourrissons des règles diététiques générales; leur dystrophie congénitale et parfois leur infection héréditaire ont pour conséquence des intolérances alimentaires imprévisibles et tenaces.

L'alimentation naturelle du prématuré.

Le débile, insuffisamment développé, et le prématuré, né trop tôt, sont adaptés à une nutrition dont les éléments sont fournis par le placenta. C'est pourquoi de nombreux auteurs ont cherché à introduire dans leur alimentation le sérum maternel ou des hormones provenant de femelles gravides. Les résultats ne sont pas probants ; nous ne connaissons qu'imparfaitement la nature et la quantité des substances apportées au fœtus après leur passage au travers du placenta qui les modifie en tant que glande.

Seule l'étude physiologique et clinique du « débile » pourra nous aider à déterminer son régime.

I. **Possibilités nutritives du prématuré.** — *La digestion :* la capacité gastrique du prématuré est faible, le transit intestinal prolongé, la sécrétion glandulaire insuffisante.

L'assimilation est très imparfaite.

Il faut d'ailleurs distinguer ici le prématuré dont l'insuffisance est modérée et relative à certaines substances, du débile chez qui se constate l'incapacité nutritive réelle.

II. **Besoins nutritifs du prématuré.** — 1° **Le régime hypercalorique.** — La grande majorité des pédiatres estime qu'une croissance satisfaisante n'est obtenue chez le prématuré qu'avec un régime apportant plus de 100 calories par kilogramme du poids du nourrisson.

D'après nos observations, dans le service de nourrissons débiles de la Salpêtrière, les valeurs moyennes de l'optimum calorique (qui donne la croissance la plus belle sans troubles digestifs) sont de :

150 à 200 calories par kilogramme du poids de l'enfant, quand le poids de naissance est inférieur à 2 000 grammes ;

120 à 150 calories par kilogramme, quand le poids de naissance est compris entre 2 000 et 3 000 grammes.

L'optimum calorique ne varie pas avec l'âge, mais dépend uniquement de la composition qualitative du régime.

L'assimilation imparfaite oblige à donner plus que le nécessaire. Mais ce sont en réalité la thermogenèse et la croissance qui exigent un régime hypercalorique.

a. Métabolisme basal du prématuré et du débile. — Le métabolisme basal du prématuré simple est normal, c'est-à-dire égal à celui de l'enfant né à terme ; il est par contre abaissé chez le débile vrai. Or le métabolisme basal du nourrisson né à terme est très inférieur à celui de l'adulte. En conclusion : la dépense minima d'énergie du prématuré est peu élevée ; il a besoin d'une petite ration d'entretien.

b. Thermogenèse du prématuré. — La déperdition du prématuré est proportionnellement plus élevée que celle du nouveau-né normal. De plus, le débile est un homéotherme imparfait qui n'a même pas pour le protéger un pannicule adipeux suffisant. Une bonne partie des calories fournies par le régime sera donc utilisée pour la thermogenèse.

c. Besoin de croissance du prématuré. — Il est plus élevé que celui de l'enfant né à terme. Les recherches de Fehling et de Michel ont montré que la croissance pondérale du fœtus est progressive et surtout importante pendant les deux derniers mois de la vie intra-utérine. Cette rapidité de croissance se manifeste d'ailleurs dans les premiers mois de leur vie chez les enfants nés avant terme. Nous avons constaté que le développement d'un prématuré, s'il n'est troublé par aucun accident digestif ou infectieux, peut atteindre

900 grammes pendant le premier mois et 700 grammes par mois pendant les deuxième, troisième et quatrième mois de leur vie.

2° **Besoins qualitatifs du prématuré.** — Les besoins qualitatifs sont tellement importants que l'apport dans le régime d'une substance qui convient permet d'en abaisser le volume et la valeur calorique et par conséquent de réduire le travail de digestion et d'assimilation.

a. Eau. — L'eau est indispensable au métabolisme de tous les éléments d'un régime. Le prématuré, plus avide d'eau que le nourrisson normal, en exige 150 à 200 centimètres cubes par kilogramme de son poids. Le besoin d'eau croît avec la prématuration. Si le régime comporte cette quantité d'eau, on peut, sans provoquer d'hyperthermie, y introduire toutes les substances nécessaires et en faire un régime concentré, de valeur calorique suffisante, qui est en règle bien supporté.

Parmi les aliments de base : matières protéiques, graisses, hydrates de carbone et sels, dont la présence est nécessaire dans un régime équilibré, le prématuré demandera avant tout des matériaux de croissance : albumine et sels.

b. Matières protéiques. — Seules les matières protéiques fournissent l'azote nécessaire à l'édification des tissus. Nous avons constaté que la meilleure croissance est obtenue chez le prématuré avec un régime comportant 2,5 p. 100 à 3 p. 100 de matières azotées au lieu de 1,9 p. 100 que donne le lait de femme.

Le choix des matières protéiques importe, car leur valeur biologique dépend des acides aminés qui entrent dans leur composition.

En particulier, on ne peut observer de croissance en l'absence de lysine. C'est pourquoi 5 p. 100 de protéines sous forme de lactalbumine (qui contient 8,1 p. 100 de lysine) assurent une aussi bonne croissance que 12 p. 100, sous forme de caséine (qui contient 5,8 p. 100 de lysine) (Osborne et Mendel). Le sérum animal, le Protaminol, par voie parentérale, seront utilisés dans l'alimentation du débile grave parce qu'ils apportent des albumines dégradées (18,84 p. 100 de lysine dans le sérum animal).

c. Sels. — Le besoin et le pouvoir de fixation des sels sont plus élevés chez le prématuré que chez le nourrisson normal. De plus, des sels donnés en petite quantité (solution de Ringer) ont un effet remarquable sur la croissance du prématuré.

Les sels fixes, *calcium et phosphore*, sont d'un métabolisme médiocre et devront par conséquent être donnés sous une forme complètement et facilement assimilable : le lait de femme est à cet égard le meilleur aliment.

Le *fer*, dont les débiles sont particulièrement dépourvus, leur sera administré sous forme médicamenteuse, car l'alimentation lactée en apporte peu et les hydrates de carbone qui en contiennent ne sont pas digérés.

d. Graisses. — Il serait souhaitable de donner des graisses au débile qui en est très dépourvu. Mais elles sont l'aliment le moins facilement digéré et assimilé par lui : les régimes comportant des graisses comme l'allaitement au lait concentré provoquent des troubles digestifs qui disparaissent si on remplace le lait concentré par un lait maigre ; même les graisses du lait de femme sont souvent mal tolérées au début de leur vie par les prématurés. Devra-t-on supprimer totalement les graisses du régime et provoquer ainsi un déséquilibre de la nutrition ? Si le régime est hyperprotéiné, il peut comporter, sans amener de troubles nutritifs, un faible taux de graisses (Lusk).

Le régime fournira d'abord une petite proportion de graisses sous forme de crème de lait de femme. Quand le poids du prématuré avoisinera 3 000 grammes, on ajoutera au régime une faible quantité de graisses qui en augmentera beaucoup la valeur calorique et peu le volume, fera souvent disparaître des troubles digestifs et repartir ou progresser la croissance.

e. Hydrates de carbone. — L'énergie et la chaleur devront être fournies par les hydrates de carbone, puisque les graisses ne peuvent être données qu'en faible quantité ; le métabolisme des hydrates de carbone nécessite un moindre travail de l'appareil digestif et des tissus que celui des graisses et des protéines. L'emploi des hydrates de carbone comme élément énergétique permettra aussi d'utiliser totalement les matières protéiques pour le développement des tissus.

Les *sucres* sont le combustible de choix. Le lactose, assimilé dans la proportion de 100 p. 100, est choisi par certains pédiatres. Mais il est laxatif et, employé comme seul glucide d'un régime, il le déséquilibre (Lecocq). Il est donc préférable d'employer le glucose ou le saccharose qui sont très bien digérés.

Les *farines*, et en particulier les farines maltées, sont d'un effet nauséeux et laxatif constant ; une diarrhée glaireuse abondante succède parfois à leur ingestion et entraîne une forte déperdition pondérale. L'emploi de petites quantités d'hydrates de carbone comme complément sous forme d'eau farineuse ou de bouillon de légumes, a au contraire un très bon effet sur la digestion et la croissance.

f. Les facteurs de croissance du régime. —

Le prématuré a souvent besoin de certaines vitamines en quantité abondante.

La *vitamine A* est indispensable, mais elle ne donne pas d'accélération de la croissance. Sur ce point, elle est inférieure pour le débile aux sels et aux protéines.

La *vitamine B* doit par contre être souvent donnée en supplément ; les glucides, seule source d'énergie du débile, ne sont pas utilisés sans elle.

La *vitamine C* est nécessaire au débile constitutionnellement promis au scorbut (Séchel).

La *vitamine D* est tout aussi indispensable en raison de la difficulté qu'ont les débiles à fixer le calcium et le phosphore.

Il faudra donc fournir en abondance à la femme nourrice ou à la femelle laitière des vitamines qui passeront dans leur lait.

Si l'alimentation est faite de laits préparés industriellement et générateurs de carences frustes, un apport complémentaire de vitamines sera fourni par des aliments, mieux digérés que les vitamines médicamenteuses : le bouillon de légumes contient toutes les vitamines et la crème de lait de vache est riche en vitamine A.

Réalisation pratique de l'alimentation.

Déduite de l'étude précédente, la réalisation pratique de l'alimentation devra tenir compte de la valeur physiologique inégale des enfants de petit poids, prématurés ou débiles vrais.

I. **Régime du prématuré pur.** — L'alimentation lactée s'impose : le lait de femme comme le lait de vache constituent un aliment complet, en équilibre biologique et adapté à un organisme en voie de croissance.

1° **Alimentation au lait de femme.** — Il est presque impossible d'élever un prématuré sans le lait de femme : il lui fournit toutes les substances sous une forme complètement et facilement assimilable.

SES AVANTAGES. — Les *matières protéiques* (1,5 p. 100) sont fournies par 0,72 p. 100 de lactalbumine ; 0,43 p. 100 de caséine qui précipite en fins grumeaux.

Les *graisses*, en fine émulsion, contiennent seulement 1,5 p. 100 d'acides gras volatils.

Les *hydrates de carbone*, uniquement du lactose.

Les *vitamines* qui parviennent intactes au nourrisson.

La présence de plusieurs diastases.

L'absence de putréfactions coliques.

SES INCONVÉNIENTS. — La croissance du prématuré est souvent irrégulière et lente.

Les selles, grumeleuses, mal digérées.

La dyspepsie du lait de femme, l'érythrodermie desquamative sont fréquentes.

En effet, la valeur calorique du lait de femme est faible : 660 à 662 calories par 1 000 centicubes (Alquier) ;

Il est pauvre en matériaux de construction : 1 à 1,84 p. 100 de matières protéiques ; 0,2 p. 100 de sels ;

La proportion de glucides, 6 à 8 p. 100, est insuffisante ;

3,5 à 4 p. 100 de graisses sont un taux déjà excessif pour certains prématurés.

2° **Alimentation artificielle.** — Forcément tentée par défaut de lait de femme, elle n'a jamais donné de très bons résultats.

LE LAIT D'ANESSE. — Le lait d'ânesse, analogue au lait de femme par sa composition en protéines, n'en contient pas suffisamment. Sa valeur calorique est faible.

Résultat : croissance médiocre.

LE LAIT DE VACHE NATUREL. — Il n'est supporté qu'à une très grande dilution. Sa valeur calorique devient insuffisante et il est encore mal digéré.

Avantages et défauts qualitatifs. — Les *sels* (0,75 p. 100 dans le lait non dilué) ont une proportion de calcium plus élevée que dans le lait de femme. Par contre, le phosphore est en combinaison minérale et non organique comme dans le lait de femme : il est donc moins assimilable.

Les matières protéiques (3,5 p. 100 dans le lait non dilué) comportent moins de lactalbumine que de caséine. La caséine coagule en masse.

Les graisses (40 à 44 p. 100 dans le lait non dilué) sont en émulsion moins fine que dans le lait de femme et elles contiennent 10 p. 100 d'acides gras volatils irritants.

L'alimentation au lait de vache favorise les putréfactions intestinales. Elle a toujours pour conséquence des troubles digestifs très graves, parfois mortels.

LES LAITS MODIFIÉS INDUSTRIELLEMENT. — Ils sont, à certains égards, supérieurs au lait de vache naturel. Mais ils ont le défaut commun d'une altération possible des vitamines.

LE LAIT DE VACHE CONCENTRÉ ET SUCRÉ. — C'est un lait pasteurisé, homogénéisé, hypersucré et réduit à la moitié de son volume par évaporation dans le vide.

Il n'est supporté par les prématurés que dilué au cinquième et même au sixième. Sa valeur calorique devient alors égale ou inférieure à 700 calories par 1 000 grammes.

Qualitativement, ce lait n'est pas adapté au prématuré :

Il donne des croissances souvent nulles ou irrégulières par défaut de protéines et de sels ;

Les troubles digestifs, fréquents, sont dus à une trop forte proportion de graisses du lait de vache en présence d'une grande quantité de sucre.

Le lait sec demi-écrémé. — Ce lait est privé d'une partie de son beurre, puis évaporé dans le vide.

A la dilution habituelle, il fournit 670 à 700 calories par 1 000 centicubes.

Avantages qualitatifs. — C'est un lait maigre : 1,5 à 1,7 p. 100 de matières grasses, comportant peu d'acides gras volatils ;

Il est hyperprotéiné : 2,5 à 3 p. 100 de matières protéiques avec une caséine rendue plus digestible par l'évaporation ;

L'élément énergétique est constitué par 9,2 à 9,5 p. 100 de sucres (lactose et saccharose).

Résultat de l'alimentation : rareté des troubles digestifs, mais croissance médiocre et irrégulière.

Le babeurre (1). — C'est un lait maigre qui a subi la fermentation lactique.

Valeur calorique des babeurres : le babeurre farineux, en poudre, qui fournit 570 calories par 1 000 centicubes, à la dilution de 150 grammes de poudre pour 1 000 centicubes, peut être plus concentré, la proportion de poudre s'élevant jusqu'à 200 grammes pour 1 000 centicubes. La valeur calorique s'accroît ainsi jusqu'à 760 calories par litre. Le babeurre farineux liquide apporte 764 calories par litre ; le babeurre léger, 498. On peut sans inconvénient leur ajouter 5 p. 100 de sucre de canne. La valeur calorique deviendra : 964 calories par 1 000 centicubes pour la babeurre farineux et 698 calories par litre pour le babeurre léger.

Avantages qualitatifs. — Les babeurres sont des laits maigres : babeurre en poudre, 0,05 p. 100 à 0,07 p. 100 de graisses suivant la dilution ; babeurre liquide, 0,10 p. 100.

Ils sont hyperprotéinés : babeurre en poudre, 3 p. 100 à la dilution habituelle ; babeurre liquide, 3,19 p. 100.

Élément énergétique : babeurre en poudre, 10 p. 100 d'hydrates de carbone (9 p. 100 de sucres, 1 p. 100 de dextrines) à la dilution habituelle.

Babeurre farineux liquide, 3 p. 100 d'un mélange de farines, 8 p. 100 de saccharose et 4,9 p. 100 de lactose.

Babeurre léger liquide, 4,9 p. 100 de lactose et 4 p. 100 de saccharose.

Le babeurre est un lait acide fermenté :

La caséine précipite en milieu acide, en flocons d'autant plus menus que l'acidification est plus intense ; sa digestion est rendue plus facile.

Les ferments lactiques sont des antagonistes de la putréfaction intestinale supérieurs à l'acide lactique seul (Tissier).

La présence de ferments lactiques, même morts, dans un régime, a une influence favorable sur la croissance (Metchnikoff et Belonowsky). Nous avons constaté le même effet en introduisant dans le régime des prématurés du babeurre stérilisé.

Résultat d'une alimentation exclusive au babeurre : excellent pendant une période au bout de laquelle la croissance se bloque et les selles deviennent muqueuses. Seul un changement de régime permet une reprise de poids.

3° **Allaitement mixte.** — L'allaitement mixte est celui qui donne les meilleurs résultats. Le lait de femme sera complété par un lait surtout riche en sels et en protéines. Le babeurre a été préconisé par le Pr Marfan. Nous avons remarqué souvent que la croissance irrégulière et médiocre d'un prématuré nourri au lait de femme devient plus belle et régulière dès l'adjonction de babeurre.

Le régime donné par nous comprend moitié lait de femme et moitié babeurre farineux sucré à 5 p. 100.

Il est hypercalorique : 800 calories par 1 000 centicubes.

La proportion d'eau est suffisante : 80 p. 100.

Il est hyperprotéiné : 2,67 p. 100 de matières azotées avec une proportion de lactalbumine plus élevée que dans le lait de vache. Toute la caséine est facilement digérée.

Les sels : 0,47 p. 100, avec une proportion de calcium suffisante.

Les graisses : 1,75 p. 100, sont en général bien digérées parce que ce sont les graisses du lait de femme.

Élément énergétique : 12,4 p. 100 de glucides, 5,9 p. 100 de lactose et 6,5 p. 100 de saccharose.

1,5 p. 100 de matières amylacées sont un complément qualitatif que, seuls, les grands prématurés ne digèrent pas.

Dans certains cas, le prématuré ne supporte pas l'acidité du babeurre et réagit par des selles liquides ou glaireuses. Un autre complément s'impose : le lait sec demi-écrémé, dans la proportion de 50 p. 100 de l'alimentation, donne de bons résultats.

(1) Des babeurres liquides concentrées ou non se trouvent dans le commerce en boîtes stérilisées. L'acidité du babeurre liquide farineux est de 7 p. 100. La babeurre liquide dit babeurre léger a une acidité moindre : 3 p. 100. Il ne contient que du sucre, pas de matières amylacées.

Dans les babeurres en poudre, les ferments lactiques sont mélangés au lait écrémé qui est aussitôt évaporé. Ces babeurres devront être dilués à l'avance pour subir la fermentation.

COMPLÉMENTS QUALITATIFS. — Certaines substances présentes en faible quantité permettront à l'alimentation de base (babeurre et lait de femme) de s'adapter aux variations individuelles des prématurés : elles donneront des reprises ou des accélérations de croissance. On ajoutera à chaque biberon un et parfois plusieurs des aliments suivants :

5 à 10 centicubes de solution de Ringer ;

Quelques grammes de poudre de lait demi-écrémé ;

1 à 3 grammes de farine lactée ;

Une demi ou une cuillère à café de lait concentré non dilué ou 5 grammes de babeurre (gras) (1).

Conduite du régime des prématurés purs. — SOINS PRÉLIMINAIRES INDISPENSABLES. — Maintenir dans la chambre du prématuré une température constante de 25° centigrades et une humidité suffisante. Aérer constamment. A la saison chaude, laisser pendant le jour le nourrisson en plein air et à l'ombre.

1° *Le régime dans un service hospitalier de nourrissons débiles.* — Mode d'alimentation :

Prématurés d'un poids supérieur à 2 000 gr. : biberons où seront mélangés le lait de femme et le babeurre à parties égales.

Grands prématurés : alimentation patiente à la cuillère ou gavages si la déglutition se fait mal.

Quantités. Premier jour : un peu d'eau sucrée par cuillerées à café.

Deuxième jour : 8 fois 5 centimètres cubes de babeurre et lait de femme ou, en cas de régurgitation, 9 fois 3 ou 4 centimètres cubes.

Puis on augmente chaque jour de 5 centicubes chaque prise alimentaire jusqu'à ce qu'on arrive à 50 ou 60 centicubes par repas.

A ce moment la ration calorique nécessaire est atteinte : 120 à 200 calories par kilogramme.

Tant que la croissance sera suffisante, les quantités ne seront pas augmentées, puis, à chaque palier de la courbe de poids, correspondra une augmentation de la ration.

Dès que l'enfant paraîtra s'alimenter facilement, on réduira à 7 le nombre des repas en maintenant identique le volume total absorbé.

Nature de l'alimentation :

a. Enfants dont le poids de naissance est supérieur à 2 000 grammes : lait de femme et babeurre farineux liquide à parties égales. Le babeurre sera sucré à 5 p. 100.

b. Grands prématurés d'un poids inférieur à 2 000 grammes : babeurre léger, sucré à 5 p. 100 et lait de femme à parties égales ; quand le poids de l'enfant atteindra 2 000 grammes et qu'il sera âgé d'au moins trois semaines, on remplacera le babeurre léger par le babeurre farineux.

La proportion de babeurre pourra augmenter et la quantité de lait de femme diminuer graduellement au fur et à mesure de la croissance.

Les compléments qualitatifs de solution saline, de lait sec, les vitamines, pourront être donnés tout de suite si la croissance n'est pas satisfaisante avec les aliments de base. Le babeurre gras, le lait concentré non dilué ne seront introduits dans le régime qu'à partir du moment où le nourrisson pèsera 3 000 grammes.

2° *Le régime d'un enfant nourri chez lui par sa mère* :

a. Enfants dont le poids de naissance est supérieur à 2 500 grammes : allaitement au lait de femme : 8, 9 et même 10 repas, la quantité de lait à ingérer étant importante.

b. Enfants dont le poids de naissance est inférieur à 2 500 grammes : essai d'allaitement au lait de femme ; si la succion est faible, alimentation à la cuillère par quantités progressivement croissantes.

A partir de 400 à 500 grammes par jour, les arrêts de croissance motiveront seuls les augmentations de ration.

En cas de troubles digestifs ou de croissance traînante, essai d'alimentation mixte : lait de femme et babeurre farineux ou, pour les grands prématurés, babeurre léger ou lait sec. En outre, injections sous-cutanées quotidiennes de 5 à 20 centi-cubes de sang maternel ou de sérum animal.

En l'absence de lait de femme : allaitement artificiel au babeurre léger ou farineux avec, le plus tôt possible, un petit complément de lait concentré non dilué ou de babeurre gras.

3° *Sevrage.* — Le sevrage sera fait le plus tard possible, après six ou huit mois. Un sevrage forcé ne sera possible qu'après un mois et si l'enfant pèse au moins 2 500 grammes.

Régime de sevrage :

a. Enfant pesant moins de 3 000 grammes : babeurre léger et lait sec demi-écrémé à parties égales.

b. Enfant pesant 3 000 grammes ou davantage, et âgé au moins d'un mois :

Mélange de babeurre farineux et de lait sec demi-écrémé à parties égales ; 5 à 20 centicubes par biberon de babeurre gras par biberon ;

Ou babeurre farineux et babeurre gras ;

Ou 2/3 de babeurre farineux et 1/3 de lait stérilisé dilué au tiers.

(1) Babeurre gras : babeurre farineux liquide enrichi de crème de lait, qui a sur la digestion et la croissance un effet remarquable. Cf. RIBADEAU-DUMAS et MARIE LATASTE, Les nourrissons débiles et prématurés, éd. Masson, p. 70 et fig. 10.

Dans l'élevage à la maison, il pourra être plus commode de prescrire un régime lacto-farineux : bouillies de farines azotées au lait de vache ordinaire.

II. **Le régime du débile vrai.** — Ces enfants sont dystrophiques et ne supportent pas toujours la ration qui, seule, assure la croissance, leur maximum de tolérance étant inférieur à celui des prématurés.

Les débiles congénitaux manifestent des aptitudes et des intolérances alimentaires qualitatives semblables à celles du prématuré pur, mais elles sont exagérées et combinées d'une manière imprévisible. Il n'existe aucune règle diététique pour les débiles vrais. L'épreuve alimentaire seule permettra de découvrir un régime à la fois supporté et capable d'assurer une croissance plus ou moins satisfaisante.

Le lait de femme, qu'on devra souvent écrémer, est indispensable. L'allaitement mixte au lait de femme et babeurre léger s'est souvent montré favorable. Si le babeurre n'est pas toléré, on peut le remplacer par le lait sec demi-écrémé. L'addition au régime de sérum de Ringer sera souvent utile. Comme pour les athrepsiques, le sérum animal aura sur les débiles, qui ne supportent longtemps aucune alimentation, une action bienfaisante.

Le sevrage sera fait tard, avec un régime lacto-farineux (lait sec et farine lactée ou crème de riz tournesolée) qu'on pourra dans certains cas enrichir par une petite quantité de babeurre gras.

On est souvent obligé, pour les débiles, d'essayer des régimes très divers (y compris l'essai des farines) et d'y renoncer successivement en raison d'une intolérance qui survient après une courte période où tous les espoirs étaient permis.

LES CONDITIONS DE LA TRANSMISSION DU KALA-AZAR CHEZ L'ENFANT

PAR

Ed. BENHAMOU

Professeur agrégé à la Faculté de médecine d'Alger, médecin des hôpitaux.

Depuis qu'on observe avec plus de fréquence le kala-azar infantile dans le bassin méditerranéen, et plus particulièrement en Afrique du Nord et en France, les conditions de la contagion préoccupent à juste titre les médecins et les hygiénistes. Ces conditions, quoique encore discutées, se sont précisées davantage dans ces dernières années. Et les faits nouveaux, qui ont été apportés, peuvent servir de base à une prophylaxie plus efficace. Nous les rappellerons, en étudiant tour à tour :

1° *Les réservoirs de virus leishmanien ;*
2° *L'hôte intermédiaire ;*
3° *Les conséquences prophylactiques.*

I. — Les réservoirs de virus.

Il est classique d'admettre que dans le bassin méditerranéen et jusque dans le Turkestan, le chien constitue un réservoir important de virus leishmanien. On en trouve la preuve logique dans ce fait que la leishmaniose canine existe généralement partout où existe la leishmaniose humaine, que la maladie animale précède le plus souvent la maladie de l'homme, et que le kala-azar du chien est beaucoup plus répandu que le kala-azar humain. Or, *le réservoir canin est apparu plus étendu encore depuis que deux notions nouvelles ont été découvertes :* la première due aux travaux d'Adler et Théodor (1) ; la deuxième, due aux recherches de Falchetti et Faure-Brac (2) et de Donatien et Lestoquard (3). On savait depuis longtemps qu'un des caractères essentiels de la leishmaniose viscérale interne du chien était de s'accompagner de lésions cutanées et muqueuses (ulcères, plaques de dépilation, eczéma furfuracé) riches en leishmanies ; et on faisait jouer un rôle à ces manifestations cutanéo-muqueuses dans le mécanisme de la contagion. Or Adler et Théodor font, en 1932, cette première constatation que *même la peau saine des chiens malades, loin des ulcérations et des plaques de dépilation, contient des leishmanies, décelables sur des frottis de biopsie cutanée.* Presque en même temps, Falchetti et

Faure-Brac découvrent en fourrière que *des chiens ne présentant aucun signe clinique de maladie sont porteurs de leishmanias, non seulement dans les viscères profonds (rate, moelle osseuse, foie)*, mais encore dans *toute l'étendue de la peau saine*. Et Donatien et Lestoquard, en 1935, constatent que *ce parasitisme cutané peut persister pendant des mois chez des chiens en apparence normaux, avant l'apparition de tout signe clinique ou même de réactions humorales*. Ces notions nouvelles, et si importantes pour le problème de la transmission du kala-azar, ont trouvé *leur application pratique* dans deux observations que nous avons rapportées récemment à la *Société médicale des hôpitaux de Paris* (4).

Dans la première observation, une enfant, âgée de douze mois, et atteinte de kala-azar depuis l'âge de cinq mois, est soumise à notre examen grâce à l'obligeance du professeur Lombard et de notre collègue Faugère. Les parents, interrogés, nous déclarent qu'aucun chien malade ne se trouve dans leur entourage, qu'ils ont bien un beau chien de chasse qui vit en commensal avec eux dans la chambre où ils logent avec leur enfant, mais qui est bien portant. Par l'intermédiaire de nos collègues de l'Institut Pasteur, nous faisons demander au vétérinaire de Tizi-Ouzou, M. Cassagne, des nouvelles de ce chien. Il nous est répondu qu'il est âgé de deux ans environ, *qu'il est en excellent état de santé, qu'il ne présente aucun signe de maladie, aucun signe d'anémie, que le poil est brillant et fourni, l'embonpoint excellent. Une biopsie d'un repli de l'oreille est pratiquée et un frottis est envoyé à l'Institut Pasteur d'Alger : nos collègues Donatien et Lestoquard trouvent sur ces frottis des leishmanies*. Pour avoir une certitude plus grande, nous prions les parents de bien vouloir faire venir leur chien à Alger : examiné à l'Institut Pasteur, il est en effet en parfait état. On pratique alors une ponction de rate, une trépanation du tibia et une biopsie cutanée de l'extrémité de la queue : *sur tous les frottis, de rate, de moelle osseuse et de peau de la queue, on trouve des leishmanies* (Donatien et Lestoquard). *Ce chien, absolument sain en apparence et qui vivait près de l'enfant depuis sa naissance, était donc profondément infecté : on eût autrefois affirmé que ce chien n'était pas atteint de kala-azar.*

Dans la seconde observation, une fillette de huit ans nous est présentée par notre collègue, le Dr Choussat (de Ménerville), parce qu'elle est atteinte d'un kala-azar qui évolue depuis dix mois. Les parents interrogés nous apprennent qu'ils ont perdu un chien de maladie il y a plus de deux ans, mais que dans leur gourbi vit un autre chien, celui-ci bien portant et n'ayant jamais présenté aucun signe de maladie. Ici aussi, par l'intermédiaire de nos collègues de l'Institut Pasteur, le médecin vétérinaire de Ménerville est prié d'examiner le chien et constate en effet qu'il ne présente aucun symptôme de kala-azar ni d'une affection quelconque. Il pratique néanmoins *à la partie interne de l'oreille une biopsie cutanée et envoie des frottis à l'Institut Pasteur : notre collègue Lestoquard y décèle la présence de leishmanies. Un chien absolument sain en apparence, et qui vivait depuis plus de deux ans auprès de cette petite malade, était donc atteint d'un kala-azar silencieux, sans signes cliniques ; et sans la recherche systématique des leishmanies dans le derme, on eût conclu que le chien de l'entourage n'était pas atteint de leishmaniose interne et qu'il n'avait pu jouer aucun rôle dans la transmission du kala-azar de l'enfant.*

Ainsi, grâce aux biopsies cutanées systématiques, il devenait évident que *les chiens porteurs de virus étaient plus nombreux qu'on ne le croyait, et ces porteurs de germes silencieux devaient être d'autant plus dangereux qu'on ne les soupçonnait pas.*

Mais le réservoir canin n'est pas tout ; et si dans le bassin méditerranéen on a tendance à penser que l'agent transmetteur hypothétique du kala-azar doit surtout puiser dans ce réservoir le virus leishmanien, il est des régions où la leishmaniose canine est plus rare que celle de l'homme ; l'on sait en particulier qu'aux Indes, en Chine, où le kala-azar humain est extrêmement répandu et sévit même sous forme épidémique, les chiens ne sont pas atteints. D'où cette conclusion que *dans le kala-azar d'Asie et de certaines régions, c'est l'homme qui est le réservoir probable du virus.* Mais on comprenait mal comment, dans l'hypothèse d'un réservoir humain, l'agent transmetteur pouvait puiser le virus, du moins dans le kala-azar méditerranéen où le parasite est si rare dans le sang. Tout s'explique au contraire depuis que *nous avons pu faire cette constatation que sur tous les points de la peau saine des petits malades atteints de kala-azar se trouvent des leishmanies. Par le procédé des frottis dermiques* (5) *nous avons pu voir en effet que tout près de l'épiderme, dans la zone réticulo-endothéliale du derme, on rencontre le parasite, comme si le malade était entouré d'un véritable manchon parasitaire.*

Chez la petite malade âgée de douze mois, auprès de laquelle vivait un chien sain en apparence, mais déjà profondément infecté, *nous avons fait le diagnostic de kala-azar par la présence de leishmanies sur les frottis dermiques*, en même temps d'ailleurs que sur les frottis spléniques. Depuis six mois nous suivons cette enfant et nous avons déjà pratiqué 37 injections de néostibosan : la santé semble revenue, la fièvre a disparu, la rate diminue ; mais *sur 18 séries de frottis dermiques, 16 fois nous avons trouvé des leishmanies. A la date du 28 août, il y avait encore des parasites dans le revêtement cutané : le réservoir de virus n'était pas stérilisé.*

Chez la fillette de huit ans, auprès de laquelle vivait dans son gourbi un chien sain en apparence mais déjà infecté, *nous avons encore fait le diagnostic de kala-azar par la présence de leishmanies sur les frottis dermiques* bien avant de les chercher et de les trouver dans les frottis spléniques. Après deux séries d'injections intraveineuses de néostibosan, l'amélioration clinique a été obtenue, mais *du 3 juin jusqu'au 20 août les frottis dermiques ont toujours montré des leishmanias. A partir du 20 août et jusqu'au 15 septembre, nous n'avons plus trouvé de para-*

sites. Mais pendant plus de quinze mois au moins cette enfant a été un réservoir de virus, facilement accessible à l'agent transmetteur.

Dans une troisième observation, encore inédite, une enfant âgée de trois ans et demi avait été traitée depuis un an environ pour un kala-azar et avait été améliorée au bout de trois mois par 4 séries d'injections intraveineuses de néostibosan. Depuis cinq mois, le ventre avait augmenté de volume ; la fièvre, quoique discrète, avait réapparu. Il n'y avait pas de leishmanias dans le sang, à l'examen de nombreuses gouttes épaisses. Mais, à défaut d'une nouvelle ponction de rate, *les frottis dermiques nous montrèrent qu'en tous les points de la peau saine on trouvait des leishmanias. Voilà donc encore une petite malade qui pendant plus d'un an a constitué et constitue encore un réservoir de virus, facilement accessible à l'hôte intermédiaire.*

Cette notion du parasitisme cutané dans le kala-azar infantile méditerranéen permet donc de faire une place plus grande à l'homme comme réservoir de virus, de rapprocher davantage le réservoir canin et le réservoir humain, l'un et l'autre offrant à la transmission du kala-azar un manchon cutané parasitaire.

II. — L'hôte intermédiaire.

Le virus du kala-azar est, comme on sait, un protozoaire, *Leishmania Donovani* ; et le fait si important qu'il y ait de ce protozoaire une forme aflagellée des tissus ou forme *Leishmania* et une forme flagellée des cultures ou forme *Leptomonas*, impose à l'esprit que l'une et l'autre doivent faire partie d'un cycle évolutif et que la forme flagellée ne saurait être un luxe de la nature (6), que certainement il doit y avoir, comme dans d'autres maladies à protozoaires, entre le réservoir de virus et l'individu infecté, un hôte intermédiaire. Et c'est vraisemblablement le stade flagellé qui représente la forme naturelle, virulente, du parasite, celle qu'on doit retrouver dans quelque hôte invertébré, insecte ou autre arthropode piqueur. Cet hôte invertébré, on l'a cherché dans les ectoparasites de l'homme, la punaise, la puce, le pou, dans tous les insectes hématophages, jusqu'au jour où *l'Institut Pasteur d'Alger démontra, en* 1921 (7), *qu'une autre leishmaniose, le bouton d'Orient, due à un parasite morphologiquement identique*, Leishmania tropica, *était transmise par un phlébotome, « Phlebotomus papatasi »*, et où Adler et Théodor (8), confirmant la découverte de Sergent, Parrot, Donatien et Béguet, virent que *Phlebotomus papatasi* était infectant lorsqu'il contenait la forme flagellée du parasite. *C'est alors qu'on eut l'idée d'incriminer aux Indes « Phlebotomus argentipes » pour des raisons de répartition géographique* et que Knowles, Napier et R.-O.-A. Smith (9) d'une part, S.-L. Christophers, Shortt et Barraud (10) d'autre part, purent voir que *« Phlebotomus argentipes » s'infectait facilement à partir des malades atteints de kala-azar et que dans l'estomac de l'insecte Leishmania Donovani se transformait en flagellé, s'y multipliait et envahissait le pharynx et la trompe.* Plus tard, Shortt, Craighead, Smith et Swanimath (11) *trouvèrent « Phlebotomus argentipes » infecté dans la nature.* Et bien que la transmission de la leishmaniose expérimentale *par piqûre* de phlébotomes ait été rarement réalisée, néanmoins trois fois déjà ce mode de transmission a été obtenu avec *Phlebotomus argentipes* sur le hamster (12 et 13). Or, J. Sinton (14), dès 1924, avait suggéré que, si *Phlebotomus argentipes* devait être incriminé, comme agent transmetteur, aux Indes, c'est *« Phlebotomus chinensis » qui devait jouer le même rôle en Chine ;* et l'hypothèse sembla confirmée par les expériences de Young et Hertig (15), de Hindlé et Patton (16 et 17). *Pour le bassin méditerranéen, Sinton, puis Parrot avaient soupçonné « Phlebotomus perniciosus » parce que son aire de distribution coïncide avec celle du kala-azar de l'homme et du chien* et s'étend d'ailleurs en Afrique jusqu'au Sahara et en France jusqu'à la Somme (18). Les recherches de Parrot, Donatien et Lestoquard (19), celles d'Adler et Théodor (20 et 21) ont paru confirmer les déductions de Sinton, de Parrot pour le kala-azar méditerranéen. Parrot, Donatien et Lestoquard ont pu voir en effet, à Alger, que *Phlebotomus perniciosus* s'infectait dans les conditions naturelles, au contact des chiens atteints de leishmaniose viscérale, et que *Leishmania Donovani* se comportait dans l'organisme de l'insecte comme *Leishmania tropica* dans l'estomac de *Phlebotomus papatasi*, comme *Leishmania Donovani* dans l'estomac de *Phlebotomus argentipes*. Adler et Théodor ont infecté à leur tour *Phlebotomus perniciosus* en les nourrissant sur des hamsters contaminés avec du virus humain et ont vu, de plus, *Phlebotomus perniciosus* s'infecter naturellement à partir de l'homme dans un foyer endémique de Sicile, à Catane. *Il semblait donc qu'en Sicile comme en Afrique du Nord on fût autorisé à conclure que « Phlebotomus perniciosus » était l'agent vecteur probable du kala-azar infantile et du kala-azar canin.*

Cependant, en 1930, Blanc et Caminopetros (22), ayant transmis la leishmaniose viscérale canine au spermophile de Macédoine (petit rongeur particulièrement sensible à la leishmaniose expérimentale) par inoculation de broyats de *Rhipicephalus sanguineus* nourris sur des chiens infectés,

ayant en outre constaté que le virus passait chez ces tiques de la larve à la nymphe et de la nymphe à l'adulte, *n'hésitèrent pas à conclure que « Rhipicephalus sanguineus » devait être l'agent de la transmission du kala-azar méditerranéen.* Cette communication eut un grand retentissement ; et actuellement deux vecteurs sont incriminés comme hôtes intermédiaires possibles du virus leishmanien : les tiques et les phlébotomes.

Les tiques sont-elles l'agent de transmission du kala-azar méditerranéen? — L'hypothèse de Blanc et Caminopetros, accueillie favorablement par P. Giraud (23) et défendue par lui sur le terrain épidémiologique, se heurte à de nombreuses objections (6) :

1° On n'a jamais pu trouver la forme flagellée, c'est-à dire la forme naturelle du parasite, pas plus d'ailleurs que la forme leishmania, dans l'organisme des tiques nourries sur des chiens infectés, comme si le virus ne s'y développait pas.

2° Le fait que le virus passe chez la tique de la larve à la nymphe et de la nymphe à l'adulte démontre seulement qu'il y a eu conservation de virus et que la tique constitue un milieu favorable à cette conservation ; mais conservation ne signifie pas possibilité de transmission, de contagion.

3° Le spermophile est un invertébré extrêmement sensible au virus leishmanien, mais non naturellement réceptif.

4° On a fait remarquer en faveur de la tique qu'on la rencontrait en abondance sur le chien, plus rarement sur l'homme, et que la leishmaniose canine était plus répandue que la leishmaniose humaine. Mais *si la tique était vraiment l'agent transmetteur de la leishmaniose canine,* en pays d'endémie tous les chiens devraient être infectés (24), alors qu'ils ne le sont que dans la proportion de 20 à 25 p. 100 environ, à Alger par exemple. *Si la tique était vraiment l'agent transmetteur du kala-azar infantile,* il faudrait admettre que la transmission serait possible avec un petit nombre de tiques, une ou deux par exemple; mais cela supposerait un pouvoir infectant considérable, qui est démenti par tout ce qui concerne le chien.

5° On a fait remarquer en faveur de la tique que le kala-azar méditerranéen était une maladie rurale, suburbaine. Mais l'argument est aussi valable pour le phlébotome; et l'on oublie qu'il existe des cas citadins.

6° On pourrait objecter aussi que la piqûre a rarement été signalée dans les antécédents des malades [Giraud (25), Caminopetros (26)]. La malade adulte dont nous avons publié, ailleurs, l'observation (27) n'avait jamais eu de tiques sur elle; l'enfant qui avait contracté le kala-azar dès l'âge de trois mois n'avait jamais quitté son berceau, et sa mère n'avait jamais trouvé de tiques au cours de ses toilettes multiquotidiennes. D'ailleurs, la fièvre boutonneuse, qui est sûrement transmise par les tiques, ne se retrouve pas dans les antécédents des malades, sauf dans une brève observation de Giraud où le kala-azar serait survenu un mois après la guérison d'une boutonneuse.

7° On invoque enfin la tique parce que le chien est plus particulièrement infecté. Mais alors *comment avec le facteur tique expliquera-t-on le kala-azar de l'Inde dans lequel le chien ne joue absolument aucun rôle? Et il n'y a pas de tique qui parasite l'homme exclusivement.*

Le phlébotome semble bien l'agent probable de la transmission du kala-azar infantile. — En revanche, beaucoup plus probants sont les arguments en faveur du phlébotome (6) :

1° D'abord on a trouvé dans la nature des phlébotomes porteurs de la forme flagellée, virulente, du parasite.

2° Si la maladie est plus répandue chez le chien que chez l'homme, on sait que *Phlebotomus perniciosus* pique aussi bien l'homme que le chien, mais qu'il a une prédilection marquée pour le chien (28).

3° Le kala-azar est surtout une maladie rurale, mais même lorsqu'il apparaît dans un milieu urbain on remarque toujours une végétation abondante à proximité immédiate de l'habitation des malades : c'est qu'en effet les phlébotomes affectionnent les parcs, les jardins, les bois, *les feuilles, nécessaires à l'existence des larves* (Parrot).

4° L'épidémiologie indique que la transmission du kala-azar n'est pas commode, qu'elle ne se produit pas à n'importe quel moment, qu'elle est limitée dans le temps et dans l'espace. Et de même que le bouton d'Orient se contracte uniquement quand on est exposé à la piqûre du *Phlebotomus papatasi*, à une époque déterminée, de même il semble que les symptômes du kala-azar infantile apparaissent surtout au début de l'hiver, c'est-à-dire quelques mois après la « saison des phlébotomes » ; et il semble bien en être de même pour la leishmaniose canine. *Nos trois petites malades ont présenté leurs premiers signes cliniques en septembre,* deux mois après le début de la saison des phlébotomes, c'est-à-dire en juillet.

5° De plus, on peut raisonner par analogie, *et la transmission du bouton d'Orient par le phlébotome étant bien établie, il est logique de croire à celle de la leishmaniose viscérale interne par le même vecteur, en raison de l'unité qui préside aux faits biologiques.* C'est ainsi que les trois hématozoaires du paludisme, qui sont différents entre eux, sont cependant tous transmis par des anophèles et uniquement par eux. C'est ainsi que toutes les piroplasmoses animales sont transmises par des tiques.

6° Ajoutons que dans nos trois dernières observations *les chambres ou gourbis dans lesquels vivaient nos petites malades étaient littéralement envahis, du mois de juillet à fin septembre, par les phlébotomes* qui venaient, dans un cas, d'un bois de roseaux voisin, dans les deux autres cas de la végétation épaisse, touffue, qui entourait les habitations.

Enfin, *l'hypothèse phlébotome permet de répondre aux questions qu'on se pose toujours à propos du kala-azar :*

a. *Pourquoi, malgré les conditions propices à la transmission réalisée par les réservoirs cutanés canin et humain, d'une part, et, l'abondance des phlébotomes d'autre part, le kala-azar est-il plutôt rare ?* D'abord *les phlébotomes ne sont pas tous infectés :* dans les régions où sévit le bouton d'Orient par exemple, le pourcentage des phlébotomes infectés ne dépasse pas 1 à 3 p. 1000. De plus, *l'existence des phlébotomes n'est pas très longue,* et en particulier la *longévité des femelles (les seules qui piquent) ne doit pas dépasser (suivant les conditions de température) quelques*

jours à trois semaines. N'oublions pas aussi que pour infecter un hamster, animal sensible, il a fallu le faire piquer 144 fois en quatre mois. Enfin, si l'on compare le paludisme, où le rôle de l'anophèle n'est pas contesté, et le kala-azar, on voit qu'il y a *beaucoup d'anophèles et que peu sont infectés*, de même qu'il y a *beaucoup de phlébotomes et peu d'infectés* ; mais qu'il y a *plus de paludisme que de kala-azar de même qu'il y a plus d'anophèles que de phlébotomes.*

b. *Pourquoi les enfants au-dessous de six mois ne sont pas atteints de kala-azar ?* D'abord *les très jeunes enfants peuvent être atteints.* L'observation de notre enfant de cinq mois, s'ajoutant à trois autres rapportées dans la chronique du kala-azar de Nicolas Anderson (29) infirme la règle clinique qui veut que les splénomégalies rencontrées avant l'âge de six mois n'appartiennent pas au kala-azar. Mais *pour réaliser cette atteinte précoce, encore faut-il que les hasards de la naissance fassent coïncider l'inoculation avant six mois avec la saison des phlébotomes, et l'on comprend que cette raison jouera de moins en moins plus tard.*

c. *Quelle est la durée du temps d'incubation du kala-azar infantile ?* C'est avec des observations comme celle de l'enfant âgée de cinq mois et avec la *notion de la saison des phlébotomes* qu'on peut le mieux répondre à cette question. La saison des phlébotomes commençant en juin-juillet et les signes cliniques ayant été observés au début de septembre, on peut fixer à deux mois au plus l'incubation apparente de la maladie de l'enfant. Donatien et Lestoquard (communication orale) arrivent aux mêmes conclusions en partant du jeune chien ou des chiens importés de régions indemnes en pays endémique. Il est vraisemblable d'ailleurs que *cette incubation paraîtra plus courte encore quand on recherchera systématiquement les parasites dans la peau, chez tout enfant suspect, avant l'apparition des grands signes cliniques.*

III. — Les conséquences prophylactiques.

Il y a sans doute encore des inconnues dans les conditions de la contamination du kala-azar infantile : en particulier on n'a pas encore obtenu, comme dans le kala-azar de l'Inde, la transmission du kala-azar méditerranéen par piqûre du phlébotome incriminé. Cependant *les faits nouvellement acquis au sujet des réservoirs de virus et les probabilités de plus en plus grandes qui plaident en faveur des phlébotomes, comme agents vecteurs du virus, permettent déjà d'énoncer plus sûrement des règles de la prophylaxie.*

1° Puisque le réservoir canin est plus étendu qu'on ne le croyait, puisque les porteurs silencieux de virus peuvent ne présenter aucun signe clinique pendant une période plus ou moins longue, il importe de *dépister par la méthode des biopsies cutanées ces porteurs silencieux de virus mais dangereux*, il importe d'examiner à l'aide de ce procédé de diagnostic tous *les chiens qui viennent d'une région endémique dans les premiers mois d'hiver, c'est-à-dire deux mois environ après la saison des phlébotomes* (Donatien et Lestoquard) (30).

2° Il importe aussi :

a. *Ou bien de traiter précocement la leishmaniose du chien* au fur et à mesure qu'on sait mieux et plus vite la reconnaître. Il ne faut pas oublier cependant que la guérison clinique de la leishmaniose canine est rarement obtenue, surtout quand le diagnostic est fait tardivement. Faure-Brac a rappelé dans une discussion récente (31) que *sur 1 000 chiens observés en deux ans dans la région de Nice, 5 ou 6 chiens seulement ont été guéris cliniquement.* Et Donatien et Lestoquard (communication orale) ont vu cette guérison réalisée seulement chez des chiens dont la contamination était sûrement récente. Il ne faut pas oublier non plus que ce traitement est très onéreux et que cette considération doit entrer en ligne de compte quand il s'agit d'animaux qui ne sont pas chiens de luxe ;

b. *Ou bien de préconiser l'abatage des chiens malades et des chiens infectés sans signes cliniques* : le seul abatage des chiens malades a fait diminuer rapidement en Sicile et dans le Turkestan le nombre des cas de kala-azar.

3° Puisque le réservoir humain offre aussi à la transmission du kala-azar un manchon cutané parasitaire facilement accessible à l'hôte intermédiaire, il importe de *rechercher précocement des malades suspects de kala-azar par les frottis dermiques ;* il importe de surveiller et de *traiter les petits malades aussi longtemps que les frottis dermiques montreront des parasites.* Dans l'observation que nous avons rapportée où le kala-azar a évolué de nouveau gravement huit mois après un traitement intensif de quatre mois, les frottis dermiques nous ont toujours montré des leishmanies en tous les points du corps : il est probable que le réservoir cutané n'avait jamais été stérilisé. Il est des réservoirs de virus humain qui n'ont besoin que de deux ou trois séries de piqûres d'antimoine, d'autres de beaucoup plus; et pour l'apprécier, il nous paraît utile, *en dehors des signes cliniques qui peuvent avoir disparu, de procéder systématiquement à la recherche des parasites dans le revêtement cutané.*

4° *Peut-on agir sur l'agent transmetteur probable, sur les phlébotomes ?* Pour répondre à cette question, il faut se rappeler la biologie des phlébotomes et plus spécialement de *Phlebotomus perniciosus.* D'abord *il ne saurait être question de pétrolage ou d'asséchage des mares quand il s'agit de larves de phlébotomes.* Ces larves ne sauraient vivre dans les eaux stagnantes, et l'excès d'humidité les tue. Elles sont *essentiellement terricoles et phytophages* (Parrot) ; elles vivent dans les crevasses du sol, les interstices des vieux murs, sous

les pierres, les amas de feuilles tombées, où elles se nourrissent de matières organiques en voie de décomposition.

C'est dire que la suppression des gîtes, où les phlébotomes se multiplient, est très difficile. Un essai a été cependant tenté avec succès à Malte (32) dans le but de soustraire la garnison anglaise à la fièvre à Papatacci : il a consisté à boucher toutes les fissures, crevasses ou interstices des murs et du sol avec du ciment, du macadam ou du goudron. Mais pourrait-on, dans nos campagnes, réaliser un tel désert de béton hermétique ?

La destruction des insectes adultes à l'intérieur des habitations a pu être obtenue à l'aide de pulvérisations avec une solution de crésol à 1 p. 100 ou par l'écrasement direct après avoir attiré les insectes à l'aide d'une source lumineuse qu'on imprègne de vaseline.

La protection de l'homme contre les piqûres des phlébotomes, insectes nocturnes et très petits, est réalisée par l'emploi d'un tulle très fin, à mailles très étroites (quarante cinq mailles par pouce carré, ont précisé les auteurs anglais), qu'on trouve maintenant dans le commerce en vue de cet usage, et avec lequel on garnit l'ouverture des fenêtres et on entoure les lits. Il importe d'ailleurs, dans le même but prophylactique, de placer sous cette *phlébotomaire*, non seulement les enfants bien portants, durant « la saison des phlébotomes », mais encore les enfants malades qui représentent un réservoir de virus non négligeable. Il n'est pas inutile non plus d'enduire les ouvertures d'aération, les bois de lit, les angles des chambres, de pétrole pour lequel l'insecte manifeste une grande répulsion. Le camphre semble rendre les mêmes services en sachets autour des oreillers. Et les courants d'air provoqués par les ventilateurs électriques peuvent éloigner aussi les phlébotomes.

Telles sont les mesures rationnelles qui pourraient permettre aujourd'hui de réduire les conditions de la contagion du kala-azar infantile.

Bibliographie.

1. ADLER et THÉODOR, Investigation of mediterranean kala-azar (*Proc. of Roy. Soc.*, vol. CX, 1932, p. 402).

2. FALCHETTI et FAURE-BRAC, Observations sur la localisation cutanée de *Leishmania* chez les chiens dans le midi de la France (*Bull. Soc. path. exot.*, t. XXV, p. 1036).

3. DONATIEN et LESTOQUARD, Note sur la leishmaniose viscérale canine (*Bull. Soc. path. exot.*, t. XXVII, séance du 12 juin 1935).

4. BENHAMOU (ED.), FAUGÈRE et CHOUSSAT, Le diagnostic du kala-azar par les frottis dermiques (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 12 juillet 1935, p. 1326-1333).

5. BENHAMOU (ED.), Le diagnostic du kala-azar par les frottis dermiques (*Presse médicale*, 9 octobre 1935).

6. PARROT (L.), La transmission naturelle des leishmanioses du bassin méditerranéen (*Bull. trim. de l'Organisation d'hyg. de la Société des Nations*, vol. III, nº 7).

7. SERGENT (ED. et ET.), PARROT (L.), DONATIEN (A.) et BÉGUET (M.), Transmission du clou de Biskra par le phlébotome (*Phlebotomus papatasi* Scop.) (*Comptes rendus Acad. des sciences*, t. CLXXIII, 1921, p. 1030).

8. ADLER (S.) et THÉODOR (O.), The experimental transmission of cutaneous leishmaniasis to man from *Phlebotomus papatasi* (*Ann. trop. med. a. Parasit.*, t. XIX, 1925, p. 365-371).

9. KNOWLES (R.), NAPIER (L.-E.) et SMITH (R.-O.-A.), On a Herpetomonas found in the gut of the sandfly *Phlebotomus argentipes* fed on Kala-azar patients (*Ind. med. Gaz.*, décembre 1924, p. 593-597).

10. CHRISTOPHERS (S.-R.), SHORTT (H.-E.) et BARRAUD (P.-J.), The development of the parasite of Indian kala-azar in the sandfly *Phlebotomus argentipes* Annadale and Brunetti (*Ind. Journ. med. Res.*, t. XII, 1925).

11. SHORTT (H.-E.), CRAIGHEAD (A.-C.), SMITH (R.-O.-A.) et SWAMINATH (C.-S.), *Phlebotomus argentipes* caught in nature infected with *Leishmania Donovani* (*Soc. pathol. exot.*, t. XXVIII, 1930, p. 1028-1043).

12. SHORTT (H. E.), SMITH (R.-O.-A.), SWAMINATH (C.-V.) et KRISHMAN (K.-V.), *Ind. Journ. med. Res.*, t. XVIII, 1931, p. 1373-1375.

13. NAPIER (L.-E.), SMITH (R.-O.-A.) et KRISHMAN (K.-V.), *Ibid.*, t. XXI, 1933, p. 299-304.

14. SINTON (J.-A.), Notes on some indian species of the genus *Phlebotomus*. Part. XI. The rôle of insects of the genus *Phlebotomus* as carriers of disease, with special reference to India (*Ind. Journ. med. Res.*, t. XII, 1925).

15. YOUNG (C.-W.) et HERTIG (M.), The development of flagellates in Chinese sandflies (*Phlebotomus*) fed on hamsters infected with *Leishmania Donovani* (*Proc. Soc. exper. biol. a. med.*, t. XXIII, 1926, p. 611-615).

16. HINDLE (E.) et PATTON (W.-S.), Transmission experiments with Chinese Kala-azar (*Proc. Roy. Soc. B.*, t. CII, 1927, p. 63-71).

17. PATTON (W.-S.) et HINDLE (E.), The development of Chinese Leishmania in *Phlebotomus major* var. *chinensis* and *P. Sergenti* var. (*Proc. Roy. Soc. B.*, t. CI, 1927).

18. PARROT, DONATIEN et LESTOQUARD, Observations nouvelles sur le développement du parasite de la leishmaniose viscérale du chien chez un phlébotome (*Arch. de l'Institut Pasteur d'Algérie*, septembre 1931).

19. PARROT (L.), DONATIEN (A.) et LESTOQUARD (F.), Sur le développement de la leishmaniose canine viscérale chez *Phlebotomus major* var. *perniciosus* Newstead (*Bull. Soc. path. exot.*, t. XXIII, nº 7, 1930, p. 724-725).

20. ADLER (S.) et THÉODOR (O.), *Bull. Entom. Res.*, t. XXII, 1931, p. 105-113 ; *Proc. Roy. Soc.*, p. 108, 1931.

21. ADLER (S.) et THÉODOR (O.), Infection of *Phlebotomus perniciosus* Newstead with *Leishmania infantum* (*Nature*, 20 septembre 1930, p. 437).

22. BLANC et CAMINOPETROS, La transmission du kala-azar méditerranéen par une tique : *Rhipicephalus sanguineus* (*C. R. Acad. sc.*, t. CXCI, p. 1162). — BLANC et CAMINOPETROS, Quelques expériences sur la transmission du kala-azar par la tique du chien : *Rhipicephalus sanguineus* (*C. R. Soc. biol.*, t. CVII, 1931, p. 1493).

23. GIRAUD (P.), Comment contracte-t-on le kala-azar ? (*Journ. méd.*, novembre 1934).

24. PARROT, DONATIEN et LESTOQUARD, L'étiologie des leishmanioses (*L'Algérie médicale* extrait, avril 1932).

25. GIRAUD (P.), Le kala-azar infantile. Paris, Doin.

26. CAMINOPETROS (J.), Nouvelles données épidémio-

logiques et expérimentales sur les leishmanioses en Grèce (*Bull. Soc. path. exot.*, t. XXVII, 1934, p. 443-450).

27. BENHAMOU (ED.), GILLE et NOUCHI, Kala-azar de l'adulte suivi de guérison (*Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp.*, mai 1931).

28. PARROT, DONATIEN et LESTOQUARD, Notes et réflexions sur la biologie de *Phlebotomus perniciosus* Newstead en Algérie (*Arch. Institut Pasteur Algérie*, t. XI, n° 2, juin 1933, p. 183-191).

29. ANDERSON, Chronique du kala-azar (*Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, 1934, n° 2).

30. DONATIEN et LESTOQUARD, Notes sur la leishmaniose viscérale canine (*Arch. Institut Pasteur d'Algérie* octobre 1935, n° 3).

31. AUGIER et FAURE-BRAC, Recherches sur l'action thérapeutique de l'antimonio-thiomalate de lithium dans la leishmaniose canine (*Rev. de path. comparée et d'hyg. gén.*, n° 465, juin 1935).

32. WITTINGHAM (H.-E.) et ROOK (A.-F.), The prevention of Phlebotomus fever (*Trans. Roy. Soc. Trop. med. hyg.*, t. XVII, n° 5, 1923, p. 290-330).

LA SYPHILIS ACQUISE CHEZ L'ENFANT

PAR

H. GRENET

Médecin de l'hôpital Bretonneau.

La syphilis acquise est rare chez l'enfant (1), mais moins peut-être qu'on ne le croit souvent. En moins d'un an, j'en ai observé quatre cas dans mon service de l'hôpital Bretonneau : trois fois il s'agissait de nourrissons vus à la période primaire ou secondaire, et une fois d'une fille de quinze ans atteinte de paralysie générale à la suite d'une contamination accidentelle. C'est là, je le reconnais, une série particulièrement riche, mais qui montre pourtant l'intérêt qu'il faut attacher à de tels faits. Il y a quelques années, j'avais fait, avec Mme Honnoré et A. Jeanjean, un relevé des observations que j'avais recueillies à l'hôpital Broca (2) : sur 117 cas de syphilis cutanéo-muqueuse virulente, j'en trouvais 15 de syphilis acquise, soit 12,82 p. 100. Or, Fruhinsholz était arrivé, à Nancy, à une proportion identique : 12 cas de syphilis acquise sur un total de 96, soit 12,50 p. 100. Ce sont là des *statistiques d'hôpital*, qui ne portent que sur la classe la plus pauvre, où toutes les causes de contamination, liées à la misère et à la promiscuité, sont élevées au maximum. Il faut reconnaître qu'elles ne correspondent pas à la réalité si l'on envisage l'ensemble de la population. Péhu estime la syphilis acquise comme responsable de 3 ou 4 p. 100 du total des cas de syphilis infantile ; et ce n'est pas là une proportion négligeable.

Les causes de la syphilis acquise chez l'enfant. — Je ne parle pas de la contamination au passage, invoquée par Hunter (infection de l'enfant au moment du passage à travers les voies génitales). Sa réalité même est contestée ; elle est absolument négligeable en pratique.

La syphilis acquise peut, chez l'enfant, être vénérienne ou non vénérienne.

La syphilis non vénérienne. — C'est la plus fréquente. On peut la contracter de bien des manières.

Les **causes chirurgicales** (syphilis vaccinale lorsque la vaccination était faite de bras à bras, transmission par un vaccinostyle non stérilisé, par un poinçon servant à percer le lobule de l'oreille, par des instruments de dentiste) n'ont plus guère qu'un intérêt historique. Il en est de même de la circoncision ; lorsqu'elle était pratiquée selon les préceptes du Thalmud, elle comprenait, après l'ablation du prépuce, la succion de la plaie par l'opérateur ou Mohel ; cette manœuvre, consacrée par l'usage, mais non recommandée par la première loi, a été abandonnée en France en 1843.

Il faut encore tenir compte des pansements malpropres. Une histoire que raconte Fournier est bien suggestive. Un enfant qui joue au jardin des Tuileries tombe et se fait une petite plaie du genou ; une dame tire de son sac à main du taffetas d'Angleterre et l'applique sur la plaie après l'avoir imbibé de salive. Quatre semaines après, chancre syphilitique.

C'est peut-être un accident du même ordre qui a été suivi de paralysie générale chez une fille vue à l'âge de quinze ans. On peut affirmer qu'il ne s'est pas agi chez elle de syphilis congénitale. Les parents, petits commerçants très soigneux et d'une parfaite bonne foi, se sont prêtés à plusieurs reprises à toutes les investigations nécessaires ; les examens cliniques et sérologiques ont été négatifs. Il en a été de même chez une sœur plus jeune et qui a toujours eu une santé normale. Mais j'ai appris que la malade avait eu, vers l'âge de neuf ans, une plaie du menton qui, malgré des pansements bien faits, avait mis plus d'un mois et demi à se cicatriser. Ne s'agissait-il pas d'un chancre greffé sur une petite plaie accidentelle ? La chose semble bien probable. C'est un peu plus de deux ans après que l'enfant présenta des accidents de

(1) Je n'envisage que les cas observés en France. Dans les pays africains et asiatiques, la syphilis acquise, d'origine accidentelle ou vénérienne, est, on le sait, très fréquente chez les enfants.

(2) H. GRENET, Mme L. HONNORÉ et A. JEANJEAN, Syphilis acquise chez l'enfant (*Soc. méd. des hôpit.*, 28 juillet 1922, p. 1259). — A. JEANJEAN, Syphilis acquise chez l'enfant (*Thèse de Paris*, 1922).

méningite syphilitique, qui cédèrent d'abord au traitement ; puis, apparurent de nouveaux symptômes avec état démentiel, qui firent porter, trois ans plus tard, le diagnostic de paralysie générale.

Dans la très grande majorité des cas, la syphilis non vénérienne résulte de **contacts accidentels**. Manne, dans sa thèse de 1910, indique les causes suivantes, que l'on pourrait multiplier encore : l'allaitement, le baiser, les ustensiles de ménage, les objets de toilette, le linge des parents, le lit commun.

La contamination **par la nourrice au sein** s'observe dans différentes conditions. La nourrice peut avoir un chancre du sein, qui lui a été communiqué par un autre nourrisson, et dont elle ignore la nature. Ou bien la nourrice est indemne, mais elle allaite deux enfants dont l'un est syphilitique : celui-ci prend le sein le premier, et l'autre, qui lui succède sans que le mamelon ait été désinfecté, risque de contracter un chancre buccal, s'il a quelque érosion de la muqueuse. Le danger de contagion par une nourrice au sein n'est pas illusoire, et il pose des problèmes médico-légaux.

Il arrive encore, dans certaines campagnes, que des femmes s'emploient à dégorger par succion le sein des nourrices, ou à *faire* le mamelon des nouvelles accouchées ; et l'on conçoit le risque qu'elles font courir, si elles ont des lésions buccales, à leurs clientes d'abord, et ensuite aux enfants de celles-ci. Fournier reproduit un mémoire de F. Bourgogne, où est relatée une véritable épidémie qui sévit en 1825 dans la ville de Condé.

Certaines nourrices sèches ou bonnes d'enfants ont l'habitude d'amorcer le biberon par quelques succions ; ainsi la syphilis peut être transmise par la tétine souillée d'une salive virulente.

Le *baiser* risque d'être dangereux si l'enfant est porteur de quelque lésion d'eczéma ou d'impétigo, qui permet l'inoculation. En voici deux exemples que j'ai observés. Un garçon de dix-sept mois a un chancre du front ; sa mère a contracté la syphilis après l'accouchement et est en pleine période secondaire. Une fille de cinq mois présente un chancre de la joue : celui-ci est en partie masqué par des croûtes d'impétigo dont le visage est couvert. Les parents sont indemnes. La contagion vient d'un étranger. Chez ces deux malades, le siège de l'accident primitif permet de conclure presque à coup sûr à une inoculation par le baiser.

On peut incriminer parfois les verres de table, les jouets (une trompette dans un cas de Hanot).

Dans la majorité des cas, c'est *la promiscuité* qui est la grande responsable de la syphilis acquise chez l'enfant : entassement, malpropreté, communauté des objets de toilette ou des instruments de table. Très souvent d'ailleurs, dans de telles circonstances, la contagion s'étend à tout ou partie des membres de la famille.

Le plus triste exemple de ce genre que j'aie observé a trait à une famille de Russes émigrés, misérables et malpropres. On me présente successivement trois filles. Germaine, âgée de deux ans, a des syphilides péri-anales et des plaques muqueuses amygdaliennes. Fanny, quatre ans et demi, n'a aucune lésion visible, mais la réaction de Bordet-Wassermann est positive chez elle. Léonie, dix ans, a des plaques muqueuses amygdaliennes et pharyngées, anales et vulvaires ; elle n'est pas déflorée.

J'ai pu reconstituer la filiation des accidents.

Une sœur aînée, Simone, âgée de vingt-deux ans, vivait en dehors de sa famille, avait la syphilis, et était soignée en ville.

Sa mère tomba malade, et lui confia pendant quelques jours la garde de sa petite sœur Germaine ; celle-ci fut alors contaminée.

Germaine fut bientôt reprise par sa mère, qui la mettait encore au sein de temps en temps, et à qui elle communiqua un chancre du mamelon.

Et la mère, à son tour, donna au mari un chancre de la verge, et aussi la syphilis à ses deux filles Fanny et Léonie, qui couchaient dans le même lit qu'elle.

Un garçon, Michel, fut épargné.

Ainsi, sur une famille de sept personnes, six furent atteintes.

Voilà sans doute un cas rare. Mais j'en ai observé d'autres, moins complexes. Un enfant est placé chez une nourrice dont la fille, syphilitique, vient aider sa mère à le soigner, et celle-ci lui transmet la maladie. Ou bien encore, une femme syphilitique épouse un veuf père de famille, et contamine successivement son mari et l'enfant du premier lit.

Ces quelques exemples suffisent à montrer qu'il faut compter avec la possibilité d'une syphilis acquise chez les enfants, en dehors de tout acte vénérien.

La syphilis vénérienne. — Mais la syphilis vénérienne existe aussi. Il y a des *prostituées mineures* ; elles ont, en général, dépassé l'âge de quinze ou seize ans. Il en est qui commencent plus jeunes leur apprentissage.

Une fille de dix ans présentait les traces d'un chancre génital et des plaques muqueuses anales ; elle était déflorée; elle avait été violée. Le viol s'était accompli sous le patronage de la mère, qui, prostituée clandestine, avait livré la fille à son

ami. Quelque triste que paraisse cette histoire, elle n'est pas tout à fait exceptionnelle ; et les mineures prostituées ont très souvent leur éducation ainsi faite par leur mère, lorsque celle-ci juge le moment venu de les faire travailler.

Je n'insiste pas sur les *attentats criminels* commis sur des fillettes.

De la syphilis vénérienne, on ne peut pas séparer celle qui résulte de la pédérastie. Pédérastie passive, acceptée et volontairement subie, je n'en parle pas ; on doit retenir seulement que, là même où ce vice honteux se cache le plus, il faut savoir penser à une telle origine de la syphilis, qui débute tout naturellement par un chancre anal. Sans doute, l'anus n'est pas plus qu'une autre partie du corps à l'abri d'une inoculation accidentelle. Il n'en est pas moins vrai que le chancre anal a, comme le dit Fournier, un mauvais renom, et que, sauf exception, il le mérite.

Or des nourrissons même peuvent être d'innocentes victimes de la pédérastie. J'ai publié deux cas de ce genre avec P. Isaac-Georges et Arondel (1). Dans l'un, il s'agissait d'un chancre anal chez un garçon de vingt-trois mois. Sans être déchiré, l'orifice anal paraissait un peu distendu, et le sphincter semblait supporter trop aisément l'introduction du doigt. Nous avons supposé, sans pouvoir l'affirmer d'une manière absolue, qu'il y avait eu des manœuvres incomplètes de pédérastie.

Le second cas est beaucoup plus complexe, car toute une famille est atteinte.

On nous présente d'abord un garçon de deux ans et demi, André L... ; il a un chancre de l'anus qui commence à se modifier *in situ* et à se recouvrir de plaques muqueuses. L'anus est infundibuliforme, complètement défoncé ; et, comme pour ne nous laisser aucun doute sur le mode de contamination, l'enfant rit lorsqu'on pratique le toucher rectal et cherche lui-même à s'introduire le doigt dans l'orifice. Il présente en outre des plaques muqueuses buccales, une alopécie en clairières, une adénopathie généralisée et une grosse rate.

Je demande à voir le reste de la famille. La sœur, Gisèle, dix-sept mois, a un chancre de la commissure labiale gauche, en voie de transformation secondaire, des plaques muqueuses vulvaires, une roséole ; la rate est légèrement hypertrophiée. L'enfant n'est pas déflorée. On doit admettre qu'elle est la victime d'une contamination accidentelle.

La mère est en pleine période secondaire, la bouche remplie de plaques muqueuses. La réaction de Wassermann est positive chez tous.

Le père, vingt-trois ans, plein de fatuité et d'impudence, se déclare parfaitement bien portant, mais n'hésite pas à embrasser publiquement, en plein service d'hôpital, sur la bouche, sa femme qu'il sait contagieuse, qui d'ailleurs ne vit pas avec lui et est une demi-prostituée. Nous apprenons bientôt qu'il a eu sur la verge, un an auparavant, des boutons dont on voit les cicatrices ; et il présente une réaction de Wassermann franchement positive.

L'histoire se complète parce qu'il nous est rapporté que la mère a communiqué un chancre de la lèvre à un de ses anciens « fiancés ». Mais surtout les enfants, avant d'entrer à l'hôpital, avaient été placés, alors qu'ils étaient déjà contagieux, chez une nourrice qui avait deux autres pensionnaires. Le médecin-inspecteur des nourrissons, avec qui j'ai correspondu à ce sujet, les avait fait partir dès qu'il les avait vus ; et heureusement les deux autres bébés ne furent pas contaminés. Mais on voit quels risques ils avaient courus.

J'eus, dans ce cas, de fortes raisons de soupçonner le père d'être l'auteur responsable du chancre anal de son fils. Je ne pouvais le dénoncer, non seulement parce que je manquais de preuve matérielle de sa culpabilité, mais aussi parce que c'était lui qui m'avait confié ses enfants et que j'étais lié par le secret professionnel. On put toutefois provoquer une enquête de police pour d'autres raisons ; et les renseignements recueillis furent tels que la déchéance paternelle fut prononcée.

C'est là, de toute évidence, une histoire aussi exceptionnelle que lamentable. On y voit en même temps un exemple de syphilis vénérienne transmise par des manœuvres coupables, et, chez la petite fille, un cas de contamination accidentelle dans des conditions analogues à celles que j'ai indiquées plus haut.

De quelques particularités cliniques. — La connaissance de la syphilis acquise chez l'enfant comporte un intérêt pratique, en raison des erreurs de diagnostic auxquelles elle peut exposer. Quelques remarques cliniques doivent être faites à son sujet.

1° Signalons d'abord la fréquence des *chancres extra-génitaux* (sur 19 cas personnels, un seul chancre vulvaire ; on pourrait ranger dans la même catégorie deux chancres de l'anus ; dans tous les autres cas, inoculation extragénitale), et la fréquence toute particulière des *chancres céphaliques* (14 cas sur 26 dans une statistique de Fournier) : l'existence de lésions eczémateuses

(1) H. Grenet, P. Isaac-Georges et Arondel, Chancre syphilitique de l'anus chez un nourrisson (*Société de pédiatrie*, 20 juin 1933) ; — Syphilis acquise chez un frère et une sœur (*Société de pédiatrie*, 17 octobre 1933).

ou impétigineuses rend facile la transmission, en particulier par le baiser (dans quatre de mes cas, on trouve : un chancre du front, un chancre de la joue, un chancre de la commissure labiale, et très probablement un chancre du menton).

2° Le chancre passe souvent inaperçu : il peut être masqué par les lésions cutanées banales, si fréquentes à cet âge, pustules d'impétigo, perlèche, etc. ; pour peu que l'ulcération n'ait pas des caractères typiques, on ne lui attribue pas une importance suffisante, et ce n'est qu'à la période secondaire que l'attention est spécialement attirée.

3° L'âge auquel l'enfant contracte la syphilis peut imprimer à celle-ci quelques caractères particuliers. Plus le malade est jeune, et plus son développement peut se trouver modifié. Si c'est un nourrisson qui est atteint, la ressemblance avec la syphilis congénitale peut être très grande. Comme le dit Fournier, la constatation du chancre ou d'accidents secondaires chez un sujet qui a passé la première enfance, permet de reconnaître à coup sûr une syphilis acquise ; l'apparition des premiers symptômes dans les trois premiers mois de la vie, les troubles dystrophiques, sont des éléments de présomption en faveur de la syphilis congénitale.

Ce n'est d'ailleurs pas une erreur grave que de confondre une syphilis acquise avec une syphilis congénitale, le traitement étant le même dans les deux cas.

Mais ce qui importe, c'est de ne pas méconnaître la syphilis. On a une tendance très naturelle, lorsque apparaissent les signes initiaux, à les rapporter à une autre cause, tant on pense peu, d'ordinaire, chez un enfant, à la syphilis acquise : erreur dangereuse aussi bien pour le malade qui n'est pas soigné que pour la collectivité que l'on ne met pas à l'abri d'accidents contagieux. Or le diagnostic peut présenter quelques difficultés particulières.

Reconnaîtra-t-on tout de suite un chancre de la face lorsque, sur des lésions d'impétigo ou sur un eczéma infecté, se développe quelque ulcération un peu plus étendue et tenace ? Une ulcération de la commissure labiale, empiétant sur la lèvre inférieure et sur la lèvre supérieure, débordant sur la peau, et qui est un chancre, ne sera-t-elle pas prise bien souvent pour de la perlèche, localisation muqueuse de l'impétigo ? Sans doute l'induration, la recherche de l'adénopathie *avec un ganglion majeur* (car toute infection cutanée s'accompagne d'une adénopathie banale avec périadénite) jetteront la lumière. Mais on comprend les difficultés de l'examen. Des causes d'erreur analogues se retrouvent pour les accidents secondaires, surtout lorsqu'il existe en même temps une de ces dermites si fréquentes chez l'enfant. Quand il s'agit de lésions génitales, l'herpès, les vulvites avec ulcérations, la vulvite diphtérique, ont été prises parfois pour des accidents spécifiques (Fournier, Brouardel, Bergeron).

Je n'ai pas à rappeler ici les conditions dans lesquelles l'ultramicroscope ou la sérologie peuvent aider au diagnostic.

Le *traitement* de la syphilis acquise ne présente rien de particulier ; il est le même que celui de la syphilis héréditaire, de toute syphilis en activité.

Quant au *pronostic*, il est d'autant meilleur que le diagnostic est fait plus tôt ; chez l'enfant, terrain vierge encore d'infections successives, les traitements spécifiques ont, en général, leur maximum d'action. Ce qui est grave, c'est, je le répète, le risque que l'on court de méconnaître la syphilis : on en voit un triste exemple dans l'histoire de ma jeune paralytique générale.

Importance médico-légale. — Je ne saurais terminer cet exposé sans indiquer l'importance médico-légale de la question. S'agit-il d'un chancre génital ? Il y a eu viol : ici ce n'est pas tant la syphilis qui est à envisager que le viol lui-même, et je passe sous silence ce sujet qui est du ressort exclusif du médecin légiste.

Mais ce qui intéresse tous les praticiens, c'est la contamination accidentelle par une nourrice, par une bonne d'enfants, etc.

Je ne puis aborder ici dans son ensemble cette question que j'envisage dans d'autres publications (1), et je me borne à indiquer très brièvement quelques points essentiels.

Aux parents d'un jeune enfant que l'on soigne, on doit indiquer la nature de la maladie, la syphilis en l'espèce. Mais le médecin traitant n'a pas à désigner l'agent de contamination : il pourra seulement établir un certificat mentionnant la date du début des accidents et les signes constatés, sans indiquer leur origine. La famille pourra, ensuite, provoquer une expertise qui fixera les responsabilités ; le certificat remis permettra d'établir la filiation des accidents.

Les choses se présentent à peu près de la même manière pour le médecin d'une nourrice contaminée par un hérédo-syphilitique.

Il est utile de rappeler à ce propos le soin que l'on doit apporter à l'examen d'une nourrice qui va être introduite dans une famille saine, et aussi à l'examen d'un nourrisson qui va être confié à une nourrice saine.

Il faut toujours concilier le souci de sa responsabilité avec le devoir du secret professionnel.

(1) H. GRENET, Conférences cliniques de médecine infantile, 4e série, Vigot frères, éditeurs. (*Sous presse.*)

ACTUALITÉS MÉDICALES

Recherches expérimentales sur la méningite tuberculeuse.

A. BOQUET et R. BROCA (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1935) ont étudié chez le lapin et le cobaye la méningite tuberculeuse provoquée par l'inoculation sous-occipitale de diverses souches bacillaires. L'inoculation de bacilles bovins virulents détermine une méningite toujours mortelle dont la période d'incubation est d'autant plus longue que la dose administrée a été plus faible; les lésions macroscopiques locales sont minimes et d'ordre inflammatoire ; à bref délai, les bacilles passent dans la circulation sanguine et se répandent dans les organes éloignés. Les bacilles humains se montrent moins pathogènes et cette particularité pourrait être utilisée pour la différenciation des deux types bacillaires. Par contre, chez le lapin, les bacilles aviaires sont très virulents et la méningite qu'ils provoquent évolue comme celle due aux bacilles bovins ; le plus souvent elle ne s'accompagne d'aucune lésion tuberculeuse macroscopique ; la bacillémie et la contamination des viscères sont de règle. Quel que soit le type bacillaire, la méningite ouvre la voie à une encéphalite ou à une encéphalomyélite qui domine alors le tableau symptomatique et lésionnel de l'infection. Les variétés dites S des bacilles de mammifères se comportent comme des bacilles aviaires. A haute dose, les bacilles tuberculeux morts produisent également des symptômes méningés mortels.

Le lapin tolère sans incidents l'inoculation sous-occipitale de plusieurs milligrammes de BCG et de bacilles paratuberculeux. En forçant les doses, on peut obtenir soit une méningite mortelle, soit une méningite passagère et curable qui guérit sans séquelles paralytiques.

Les animaux tuberculeux réagissent comme les animaux neufs à l'inoculation sous-arachnoïdienne de bacilles virulents, et la méningite de surinfection ne diffère guère de la méningite de primo-infection ; cependant la sensibilité allergique de leurs méninges et de leurs centres nerveux ressort de ce fait que l'injection sous-occipitale de protéides bacillaires tuberculiniques est suivie de symptômes paralytiques, mortels ou curables, qui débutent après une période d'incubation de quelques heures seulement.

Le cerveau de lapins infectés par inoculation intraveineuse de bacilles bovins ou aviaires contient souvent en assez grande abondance des bacilles décelables par la culture ou l'inoculation au cobaye. Néanmoins, en dépit d'un artifice consistant à provoquer une réaction méningée aseptique peu de temps auparavant, il n'a pas été possible de reproduire les symptômes habituels de la méningite tuberculeuse par inoculation intraveineuse de bacilles virulents.

JEAN LEREBOULLET.

Sur le stridor congénital.

Le *stridor congénital* a fait récemment l'objet de plusieurs travaux : thèse de H.-E. Sergent (Paris, 1934), mémoires de L. Ribadeau-Dumas et Netter (*Le Documentaire médical*, janvier 1935) et de Ettore Lerro (*La Pediatria*, 1er avril 1935). La thèse de H.-E. Sergent est surtout consacrée à l'examen laryngoscopique de l'affection ; il n'admet pas la doctrine classique d'après laquelle le stridor est dû à la vibration des seuls replis aryténo-épiglottiques anormalement rapprochés : il pense que les autres parties du larynx sont également anormales par plasticité excessive, sans parler des diverses lésions locales possibles. Dans leur travail d'ensemble, L. Ribadeau-Dumas et Netter insistent sur l'importance de l'atrésie du maxillaire inférieur qui a pour conséquence la position verticale de la langue et la saillie de la base de cet organe dans la cavité pharyngée : celle-ci s'en trouve rétrécie et le stridor qui en est la suite disparaît quand le maxillaire est projeté en avant ; le traitement consiste dans le port d'appareils appropriés. D'autres étiologies sont possibles : hypertrophie du thymus moins fréquente qu'on ne l'avait cru à un moment ; sténose d'une bronche ou de la trachée comme dans le cas suivi de mort d'Ettore Lorro.

SAINT GIRONS.

A propos de l'énurésie.

En dehors d'une excellente étude d'ensemble de Mlle G. Dreyfus-Sée (*Presse médicale*, 1er mai 1935), l'énurésie a donné lieu à plusieurs mémoires intéressants. A la séance du 4 décembre de la Société de pédiatrie de Paris, les communications très documentées de P.-R. Bize, de Ed. Lesné, de J.-A. Lièvre et de Mme J.-A. Lièvre, de J. Leveuf, ont mis hors de doute l'absence de relations étiologiques entre le spina bifida occulta et l'énurésie; L. Tixier et P.-R. Bize, étudiant à la même séance les perturbations humorales chez les enfants énurésiques, n'ont pas trouvé de différence entre eux et des enfants sains au point de vue *p*H urinaire ; dans le sang, ils n'ont pas trouvé non plus de modifications caractéristiques. Un fait curieux de G.-W. Bray permet de discuter l'origine allergique possible de l'énurésie ; il s'agit d'une fillette de six ans et demi qui présentait une incontinence d'urine surtout nocturne, de l'urticaire papuleuse et une douleur épigastrique se manifestant après le repas et réveillée par la défécation ; après échec des traitements usuels, l'auteur a mis en lumière, par des cuti-réactions, l'hypersensibilité de l'enfant à différents aliments et l'a guérie par un régime de restrictions et l'éphédrine (*Brit. J. of Child. Dis.*, avril-juin 1935, p. 150). G. Caïn se loue de l'emploi de l'extrait antérieur d'hypophyse à doses élevées sous forme de liquide sucré (exo) ; chez l'enfant de cinq ans, il donne une cuillerée à dessert, le matin à jeun pendant quinze jours, puis une cuillerée à soupe le même temps, et enfin, si insuccès, une cuillerée à soupe et demie ; après huit jours de repos, il prescrit deux cuillerées à soupe (moitié le matin et moitié à midi, et monte à trois cuillerées (*Journ. de médecine et de chirurgie pratiques*, 25 juillet 1934).

SAINT GIRONS.

Suppuration de la gaine du fléchisseur du pouce guérie avec restitution fonctionnelle intégrale.

A propos d'une présentation de malade, DE ROUGEMONT et LAGARDÈRE rappellent la différence fondamentale qui sépare les infections limitées aux gaines des fléchisseurs de celles qui ont fusé dans le tissu cellulaire avoisinant (*Lyon chirurgical*, juillet-août 1935, p. 433).

Ils demandent qu'on réserve le terme de « phlegmon des gaines » à cette forme diffuse, si redoutable et autrefois si fréquente. Dans les cas où l'infection est encore strictement limitée à la gaine, les auteurs demandent

qu'on parle plutôt de « ténosynovite » que de phlegmon des gaines.

Ces dénominations ont une importance pratique considérable, car si les infections limitées peuvent être guéries par les incisions discontinues, les phlegmons vrais réclament les grandes incisions classiques, d'autant plus que le tendon qui a baigné dans le pus est irrémédiablement perdu. Enfin De Rougemont et Lagardère remarquent que toutes les fois qu'ils ont trouvé du streptocoque, toute tentative de conservation a été vaine.

ÉT. BERNARD.

Physiologie normale et pathologique de l'uretère.

Apportant le résultat de très nombreuses expériences *in vivo* et *in vitro*, D. ZANNE et GEORGESCU publient leurs conclusions dans la *Revista Româna de Urologie* (avril 1935, n° 2, p. 131-169).

Ils démontrent tout d'abord que les contractions de l'uretère ont leur origine dans la musculature même de l'organe, mais sont dirigées exclusivement par le système nerveux intrinsèque et extrinsèque de l'uretère. C'est lui qui donne à ces mouvements leur ordination péristaltique.

L'atonie consécutive aux réimplantations n'est pas due au rétrécissement qui se produit au point de suture, mais est la conséquence de troubles purement moteurs : en effet, les centres nerveux intrinsèques supérieurs et inférieurs de l'uretère sont unis par les anastomoses de Pflaumer.

La section de ces anastomoses détruit le rythme et le sens du péristaltisme normal et explique l'apparition de mouvements nettement antipéristaltiques.

Expérimentant sur 50 chiennes, les auteurs étudient les contractions de l'uretère normal et pathologique (dilatation après ligature, congestion provoquée, néphrectomie comportant le bassinet, énervation chirurgicale ou chimique de l'uretère).

In vitro ils étudient les mouvements de l'uretère sous l'influence de produits pharmaceutiques variés (opium et ses dérivés, atropine, adrénaline, etc.), des substances de contraste (urosélectan, ténébryl, abrodyl), des cultures microbiennes diverses.

ÉT. BERNARD.

Trente-huit cas d'ulcères perforés gastro-duodénaux.

La conduite à tenir en présence d'un ulcère perforé est toujours en suspens. Après avoir préconisé le simple enfouissement, puis la gastro-entérostomie associée, puis la résection, il semble qu'un courant d'opinion tende à revenir à la technique immédiatement la plus simple, réserves faites de cas encore exceptionnels en France, où le diagnostic et le traitement peuvent être faits presque dans les minutes qui suivent la perforation.

On s'inspire ainsi, nous dit De Vernezoul, des sages paroles de Lecène : « *La chirurgie d'urgence doit être toujours une chirurgie simple et rapide. Remplir l'indication essentielle avec le minimum de traumatismes opératoires : telle doit être son idée directrice.* »

A propos de ces trente-huit cas, De Vernezoul fait les remarques suivantes (*Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, mars 1935, p. 132-145) :

L'ulcère perforé est beaucoup plus fréquent chez l'homme (trois femmes seulement sur trente-huit malades).

Un tiers des opérés n'avaient jamais présenté aucun symptôme ulcéreux, ni même le moindre trouble digestif.

Parmi les signes cliniques, les deux signes primordiaux ont toujours été l'intensité extraordinaire des douleurs, comparable seulement à celles des pancréatites, et la contracture, toujours plus marquée dans la zone originelle.

La disparition de la matité hépatique a été fréquemment rencontrée, mais De Vernezoul fait remarquer qu'elle peut exister dans certaines appendicites gangreneuses.

Enfin la discordance entre l'état du pouls et de la température d'une part et l'intensité de la douleur et de la contracture doit être considérée comme un élément très important de diagnostic.

La radioscopie a, dans quelques cas, été très utile, et ceci sans nuire aucunement au malade.

Tout en constatant le grand nombre des ulcères perforés traités, en particulier dans des hôpitaux parisiens, par simple enfouissement (et sans drainage avant la douzième heure), l'auteur pratique une gastro-entérostomie complémentaire dans les perforations du canal duodéno-pylorique.

JULES GIRAUD et BONNAL, qui étaient autrefois partisans de ce traitement, l'ont délaissé pour la simple suture de la perforation, ceci permettant la gastrectomie ultérieure.

ÉT. BERNARD.

Le traitement des fractures du calcanéum.

Les progrès considérables faits ces dernières années dans le traitement des fractures du calcanéum par des procédés parfois différents permettent de transformer complètement le pronostic autrefois si redoutable de cet accident.

R. SŒUR applique depuis un an la technique de Lorenz Böhler et en fait la critique dans le *Journal de chirurgie et Annales de la Société belge de chirurgie* d'avril 1935, pages 225-233.

L'écueil majeur à éviter est l'*infection par les broches* : d'où l'importance capitale de n'opérer que si la peau est saine.

Huit jours de repos suffisent en général pour que l'œdème, les phlyclènes, les plaies s'améliorent considérablement.

D'autre part, éviter toute traction sur la peau.

Le deuxième point important est la *précocité de la marche*, dès la cinquième semaine, permettant de lutter contre la décalcification massive du squelette plantaire.

Enfin Sœur insiste sur le rétablissement de l'axe transversal du calcanéum, sur sa largeur. Il estime que l'étau de Böhler permet seul de rétablir la largeur normale du calcanéum.

Quatre observations illustrent cette critique.

Comme conclusion, l'auteur considère que la réduction est le temps principal du traitement et que, cette réduction obtenue et maintenue, il est inutile d'introduire des greffons dans l'éponge sous-thalamique.

ÉT. BERNARD.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

REVUE GÉNÉRALE

LES MALADIES DE REKLINGHAUSEN, DE PAGET ET LES TUMEURS A MYÉLOPLAXES

(ACQUISITIONS RÉCENTES)

PAR
le Dr Ch. RUPPE

I. — Maladies de Reklinghausen, de Paget et ostéomalacies.

Von Reklinghausen avait réuni sous le nom de *maladies malaciques* un certain nombre d'affections dystrophiques osseuses : l'ostéomalacie, le rachitisme, la maladie de Paget et la maladie fibrokystique de Reklinghausen. Depuis, de nombreux travaux ont été faits, dont nous voudrions indiquer les résultats, tout en montrant les incertitudes qui subsistent dans ce cadre nosologique. Ces obscurités tiennent aux difficultés de technique histo-pathologique, d'interprétation anatomo-pathologique et de transposition des faits expérimentaux. Ni le problème du métabolisme du Ca et du P, ni celui de l'ostéogenèse ne sont, en effet, parfaitement élucidés.

Nous allons donc envisager des acquisitions récentes concernant l'ostéomalacie, la maladie de Recklinghausen et la maladie de Paget, laissant de côté le rachitisme, nous bornant à exposer et à confronter les diverses opinions émises.

Données anatomo-pathologiques. — Rappelons quelques idées générales préliminaires. *Les réactions osseuses sont limitées et elles peuvent répondre à des causes trophiques les plus diverses* : perturbations du système circulatoire, réticulo-endothélial, du système nerveux central et neuro-végétatif et du mécanisme humoral (équilibre acide-base, sécrétion endocrinienne, apport vitaminique).

Ces modifications pathologiques intéressent le tissu conjonctif intra-osseux et le tissu osseux proprement dit. Ce dernier réagit par des processus de destruction ou de construction. Il est d'ailleurs souvent difficile d'apprécier, sur une coupe, s'il s'agit d'un os en voie de destruction ou de reconstruction.

En cas de destruction, *l'os peut être remplacé par du tissu fibreux, par des formations à myéloplaxes ou par des géodes.*

Cette destruction osseuse se fait soit par voie humorale, véritable lyse (halistérèse), soit par action cellulaire, macrophagique (ostéoclasie).

La *construction* aboutit à la production d'un tissu qui n'a ni la structure ni l'architecture d'un os normal. Ce tissu néoformé va depuis un tissu peu calcifié jusqu'à un tissu éburné, parfois on assiste à de véritables crétifications.

Détaillons les images observées dans ces différentes affections.

1° **Dans l'ostéomalacie, il paraît s'agir d'une véritable ostéolyse par voie humorale avec phénomènes congestifs intenses.** L'os compact devient spongieux. « Il y a médullisation de l'os, en forme de treillis, de toile d'araignée » (Lièvre).

Voici la description qu'en donnent Oberling et Guérin :

« L'architecture est peu modifiée, la moelle est normale. La trame conjonctivo-vasculaire est stable. Il n'y a aucune trace de fibrose, les myéloplaxes sont rares.

« Il y a parfois hyperplasie, apposition de tissu ostéoïde, étroitement liée à l'activité d'ostéoblastes. Cette néoformation osseuse forme un système radiaire ou circulaire avec une topographie en rapport étroit avec la disposition du réseau vasculaire. »

2° **Dans les ostéopathies fibreuses, du type Reklinghausen et Paget, le tissu osseux est détruit par clasie et la moelle devient fibreuse.**

Les fibres collagènes sont extrêmement abondantes, en tourbillon, avec de très nombreuses cellules. Ces zones fibreuses, sans trace d'ossification, sont parfois très étendues. Par ailleurs, on aperçoit des plages osseuses, d'une irrégularité extraordinaire, cernées par des myéloplaxes, présentant des lacunes de Howship. D'autres sont bordées d'ostéoblastes et s'effilochent en quelque sorte.

Mondor, Moulonguet, Oberthur caractérisent ainsi le tissu ostéoïde qui fait place à l'os normal. La substance fondamentale est granuleuse. Les ostéoblastes sont mal formés, tuméfiés, irréguliers et prennent une teinte bigarrée au Van Gieson. Elle a une affinité particulière pour l'hématéine, témoin des combinaisons protéo-calciques ostéoïdes. Cette coloration indique, en effet, « une combinaison protéo-calcique stable puisqu'elle résiste à l'action d'un acide fort et peu intime puisque le Ca se colore comme le font des radicaux démasqués. On sait que c'est là le propre de la substance osseuse en voie de remaniement ; la substance osseuse adulte quiescente contient au contraire des sels calcaires sous une forme telle qu'après décalcification, le calcium n'y apparaît presque pas. »

Dans la maladie de Reklinghausen, le processus destructif l'emporte. Il peut apparaître des *tumeurs brunes*, très vasculaires, très riches en myéloplaxes, *et des géodes*, car ces cavités, n'étant pas revêtues d'une membrane avec épithélium, ne peuvent être judicieusement qualifiées de kyste. A noter cependant que la maladie fibro-géodique de Reklinghausen est susceptible de créer des hypertrophies osseuses au niveau du crâne et du massif facial.

La maladie de Paget est constructive. L'épaississement des os est parfois considérable. C'est une maladie hyperostosique porotique, comme l'a définie Christeller. On n'y retrouve pas de tumeurs brunes, pas de géodes. Nous allons suivre la récente description de Dubreuil et Mongneau.

La production fibroblastique est moins intense que dans la maladie de Reklinghausen. Les lésions sont moins vasculaires. Les vaisseaux sont souvent adultérés.

Les trabécules sont augmentées, d'autres sont néoformées. Elles se disposent comme celles de l'os normal ou prennent au contraire une allure désordonnée, une structure en mosaïque. « Le plus souvent, la substance fondamentale apparaît découpée à l'extrême, en « puzzle » ménageant quelques interstices occupés par du tissu fibreux. Le processus d'ossification anarchique aboutit donc à des images étranges, curvilignes, bien décrites par Lawford Knaggs. Les cellules osseuses sont rares, bien vivantes, tandis que d'autres sont mortes. Elles sont disposées sans grand ordre. Entre les travées, existe une moelle fibreuse riche en fibrilles conjonctives, avec quelques cellules fixes, quelques cellules rondes mobiles, quelques cellules graisseuses et de nombreux ostéoclastes.

En somme, « tout est dominé par une destruction et une prolifération anarchique. Il n'y a pas ostéolyse, mais bien résorption par ostéoclasie s'exerçant aussi bien sur l'os ancien que sur l'os nouvellement formé, et parallèlement régénération constante. La vie haversienne a cessé et, le plus souvent, l'os est en état de nécrose parcellaire aseptique alors que les espaces conjonctifs paraissent richement vasculaires. Ce qui caractérise la maladie de Paget, c'est bien la pérennité de ces phénomènes qui aboutissent à la constitution d'un tissu ostéoïde mal calcifié » (Dubreuil et Mongneau).

Données expérimentales. — Par l'expérimentation on a cherché à apprécier le rôle de la parathormone, de la vitamine D, des autres glandes à sécrétion interne. Les expériences d'Oberling et de Guérin ont mis en évidence les troubles du métabolisme du calcium.

a. **Rôle des parathyroïdes.** — *Les injections à l'animal de parathormone, à doses élevées, ont provoqué des troubles spéciaux que l'on retrouve en clinique humaine* (syndrome d'hyperparathyroïdie) *et elles engendrent des lésions osseuses du type Recklinghausen.*

Notamment, Leriche, Jung et Sureyya tirent de leurs recherches les conclusions suivantes : « Après huit jours d'injections de parathormone de Collip, à 20 unités par jour, nous avons noté une transformation fibreuse de la moelle bulbaire et diaphysaire, qui perdent leurs caractères hématopoétiques, une résorption de l'os spongieux bulbaire et de la compacte diaphysaire, avec lacunes de Howship, ostéoclastes et élargissement des canaux vasculaires.

« Malgré l'action hypercalcémique servant à leur titrage, ces extraits ont, au point de vue histologique, des actions assez dissemblables ; les plus actifs (Collip) donnent de la raréfaction osseuse avec fibrose médullaire, ceux qui le sont moins produisent de la résorption osseuse sans fibrose médullaire. »

De toute l'expérimentation faite avec les parathormones, découle la conclusion suivante : *La mobilisation du calcium est dévolue aux parathyroïdes. L'hormone parathyroïdienne est la régulatrice du taux du calcium sanguin* (Collip, Hanson, Bermann, Robinson, Zundeck).

Elle a son maximum d'activité en milieu acide. Le calcium mobilisé l'est aux dépens des trabécules, comme on a pu le vérifier par l'injection d'alizarine qui ne se fixe que sur l'os en voie de formation. Au contraire, le cortex constitue la partie stable de l'os (Bauer, Aub, Albright).

b. **Rôle de la vitamine D.** — *L'hypervitaminose D provoque des troubles assez analogues à l'hyperparathyroïdie, mais surtout de l'ostéoporose,* et cependant l'administration simultanée de vitamine D neutralise l'effet des injections de parathormone (Collip, Greenwald, Gros, Aub, Ellsworth, Johnson, Wilder).

Il semble que la vitamine D soit avant tout un régulateur de l'équilibre du Ca et du P (Reed et Seed) pouvant agir suivant les circonstances dans des sens opposés de mobilisation ou de fixation.

c. **Rôle de la surrénale.** — Berman, se basant sur les résultats de la surrénalectomie et des troubles apportés par l'existence de tumeurs surrénales, pense *que l'hormone de la corticale surrénale s'oppose à la mobilisation* du calcium, à l'inverse de la parathormone.

d. **Rôle de l'hypophyse.** — L'hypophysectomie détermine un certain degré d'insuffisance parathyroïdienne beaucoup moins intense que l'insuffisance thyroïdienne, génitale et surrénale (Houssay, Sammarlini).

e. **Perturbations du métabolisme calcique.** — En maintenant des poules dans des cages, en les privant, en conséquence, de gravier, Oberling et Guérin ont provoqué chez ces animaux des lésions osseuses dont les unes étaient du type ostéomalacie, les autres du type ostéite fibreuse, ainsi que des lésions des parathyroïdes.

Données cliniques, de laboratoire et thérapeutiques. — *L'étude clinique des malades atteints de ces affections osseuses ne doit pas se borner à l'étude de leur squelette, mais elle exige une exploration complète de leur métabolisme calcique et phosphoré.*

Étant donnée l'action biologique du Ca, l'hyper ou l'hypocalcémie donne naissance à toute une série de troubles que révéleront l'interrogatoire et l'examen du malade.

Quant aux recherches de laboratoire, elles se succéderont ainsi : dosage du Ca et du P dans le sang ainsi que du K et du Mg ; méthode des bilans, examen électrique.

Ajoutons l'intérêt de la recherche de la *phosphatasémie.*

On sait que le Ca se combine, dans l'organisme, avec les composés phosphorés glucidiques, les hexoses phosphatides. Or, la phosphatase est une diastase destinée à faire fermenter l'hexose phosphatide, pour disloquer la combinaison, et le phosphore reprend alors sa forme minérale ionisée. La phosphatase facilite ainsi la précipitation des matériaux phospho-calciques du plasma par hydrolyse des sels de l'acide glycéro-phosphorique et des acides voisins.

La phosphatase du plasma sanguin paraît étroitement liée au métabolisme du Ca et du P, et l'hyperphosphata-

sémie peut être considérée comme un signe précoce des altérations de ce métabolisme (Austoni et Coggi).

1° **Maladie de Reklinghausen**. — Ces examens ont permis d'isoler, parmi les ostéodystrophies fibreuses, un certain nombre de cas de maladie de Reklinghausen, associée avec un syndrome d'hyperparathyroïdie. Ceux-ci ont été décrits par Lièvre, dans sa belle thèse, sous le nom d'*ostéose parathyroïdienne*.

Mais cette ostéose parathyroïdienne ne répond pas à tous les cas de maladie de Reklinghausen. Le malade que nous avons observé avec Léri et Faure-Beaulieu en est la meilleure illustration.

Lorsque cette ostéose parathyroïdienne est réalisée, on retrouve *les lésions osseuses du type fibro-kystique*, avec fractures, déformations osseuses, douleurs, et *les autres termes du syndrome d'hyperparathyroïdie* : troubles gastro-intestinaux, troubles cardio-vasculaires, métastases calciques dans les organes et lithiase rénale, hypotonie musculaire.

Le laboratoire fournit les renseignements suivants :

Dans le sang : hypercalcémie, hypophosphatémie, augmentation de l'urée et de l'azote non protéique du sang, du potassium et du magnésium, diminution des chlorures, augmentation de la viscosité, diminution du temps de coagulation, augmentation de la phosphatase.

Dans les urines : augmentation de l'excrétion urinaire du Ca et du P, acidose.

L'*examen électrique* atteste l'hypo-excitabilité faradique des muscles, la diminution de moitié de la chronaxie. Les nerfs sont isochrones des muscles.

Enfin, dans cette affection, maintenant bien définie, l'exploration clinique et chirurgicale permet de constater l'*existence d'un adénome parathyroïdien* dont l'ablation assure fréquemment la guérison de la maladie.

Schlagenhaufer a le premier proposé l'extirpation des parathyroïdes. Elle a été réalisée par Mandl puis par Gold. Les résultats sont, en général, favorables. Ils sont néanmoins variables. Blum en enregistre l'influence heureuse dans 3 cas ; 6 autres fois il y eut apparition de tétanie ; dans 3 autres observations, les troubles humoraux persistèrent et même dans une observation la calcémie augmenta.

« Si certains échecs sont la conséquence d'une ablation insuffisante du tissu parathyroïdien, d'autres se produisent alors que le sujet est atteint de tétanie, signature d'une parathyroïdectomie totale » (Welti).

Bœvi signale un cas dans lequel la maladie a continué malgré l'ablation d'un adénome parathyroïdien et n'a été enrayée que par l'administration de vitamine D. Des cas de Reklinghausen rebelles à la parathyroïdectomie et à la vitamine D ont été consignés.

2° **Ostéomalacie**. — C'est le rachitisme de l'adulte se traduisant par un ramollissement osseux, avec incurvation et fracture, s'associant à la tétanie, entraînant de l'hyperexcitabilité neuro-musculaire, de l'hypocalcémie et une phosphatémie normale..

3° **Maladie de Paget**. — La maladie de Paget a une symptomatologie également bien précise dont on retrouvera une excellente et complète description dans le mémoire récent de Laserre.

Il est typique ce vieillard, avec le tassement de son tronc, l'attitude en parenthèses de ses jambes, la saillie de ses clavicules, l'augmentation de volume de son crâne, pour ne citer que les déformations les plus importantes.

On ne retrouve pas de lésions des glandes parathyroïdes. Les altérations des surrénales ont été suspectées par Berman. Thiers et Busy rapportent 2 Paget avec sclérose de l'hypophyse et hypersécrétion colloïde. Les perturbations des métabolismes du Ca et du P sont inconstantes, légères, variables. Quatre fois, Labbé, Nepveux, Boulin, Escalier signalent un bilan phosphoré négatif et l'intégrité de celui du Ca. Langeron, Paget ont trouvé 2 cas avec hypocalcémie, hypophosphatémie et bilan calcique négatif.

Kay, Simpson, Riddort ont remarqué la grande quantité de phosphatase dans le plasma. Cette hyperphosphatasémie est rebelle à toute thérapeutique

Données radiographiques. — L'examen radiographique s'efforcera d'être le plus complet possible. Comme nous le disions déjà dans notre thèse, la maladie est radiographiquement décelable avant de l'être cliniquement. Tel os de morphologie normale présente cependant un aspect radiographique pathologique, parce qu'il est remanié histologiquement avant d'être déformé.

La radiographie montrera les déformations osseuses ainsi que le mode réactionnel pathologique osseux.

C'est ainsi que l'on peut se trouver en présence de l'une des images radiographiques suivantes :

Une image lacunaire diffuse, aspect nuageux relativement homogène, caractéristique de l'ostéolyse ;

Un aspect pommelé, en rapport avec la présence de tissu ostéoïde plus ou moins calcifié, juxtaposition de points ou de taches grisâtres, à contours flous ;

Une plage noire, comme une tache d'encre, signant les productions éburnées ou une hyperostose de forte épaisseur.

L'*image géodique* n'a pas besoin d'être décrite. L'*image en écheveau* des os longs pagettiques est également typique.

Déductions pathogéniques. — Tels sont les faits acquis. Dès que nous abordons leur interprétation, des théories contradictoires s'affrontent.

Successivement, nous devons discuter :

De la valeur de l'image histologique ;

Du rôle des parathyroïdes ;

De la parenté morbide de ces ostéopathies.

Valeur de l'image histologique. — *Première question* : LA FIBROSE MÉDULLAIRE EST-ELLE PRIMITIVE OU SECONDAIRE ? — Von Reklinghausen considérait la fibrose médullaire comme l'élément essentiel

primitif de la maladie. Selon Mondor, Moulonguet, Oberthur, il y aurait destruction de la moelle osseuse, production de tissu cicatriciel et dégénérescence de la substance osseuse aboutissant à sa destruction.

D'autres opinions, basées sur des recherches expérimentales, renversent la marche des événements pathologiques. Il y aurait d'abord ostéolyse, puis fibrose médullaire. Par l'administration de parathormone, Leriche et Jung ont obtenu des phénomènes de résorption osseuse sans fibrose médullaire.

Deuxième question : L'IMAGE DE L'OSTÉITE FIBREUSE EST-ELLE LA SIGNATURE D'UNE ENTITÉ MORBIDE ? — Selon beaucoup d'auteurs, cette image traduirait un processus réactionnel devant des phénomènes de décalcification locaux et des troubles circulatoires qui favorisent l'apparition d'états inflammatoires. Les particularités de la circulation sanguine jouent un rôle important (Langer, Lang). Autrement dit, la réaction pagettoïde hyperplasique et la réaction destructive de la maladie fibro-kystique sont la traduction d'états osseux pathologiques non spécifiques, relevant de causes diverses. On a pu ainsi constater des remaniements pagettoïdes au cours de la syphilis, d'un traumatisme, d'ostéomyélite (Lièvre). Inversement, la même cause peut engendrer des troubles différents. Ainsi Oberling et Guérin ont enregistré la coexistence de lésions d'ostéite fibreuse et d'ostéomalacie chez le même animal mis en cage. En clinique humaine, on note la concomitance de lésions pagettoïdes et de lésions d'ostéite fibreuse, ou l'évolution d'une ostéite fibreuse vers un Paget, au bout de nombreuses années. On possède les belles observations de Sainton et Millot, de Thiers et Busy, de Wittich, de Meyer Boitel, d'Angel Sauton.

Les théories ne manquent pas pour expliquer ces associations. Selon Sainton et Millot, tout dépend des variations de la circulation. S'il s'agit d'un processus rapide d'ostéolyse, la maladie fibro-géodique est réalisée ; au contraire, une ostéolyse lente engendre une hyperplasie fibreuse et ostéoïde. Knaggs considère que les réponses osseuses varient avec la résistance du sujet : à bonne vitalité, maladie de Paget ; à faible vitalité, ostéite fibro-géodique ; à très faible vitalité, ostéomalacie.

Delmas-Marsalet classe les états de décalcification en trois groupes :

1° La décalcification par insuffisance d'apport avec hypocalcémie ;

2° La décalcification par insuffisance de fixation, avec calcémie et phosphatémie à peu près normale comme dans le Paget.

3° La décalcification par mobilisation du calcium avec hypercalcémie, comme dans l'ostéose parathyroïdienne.

Rôle des parathyroïdes. — Dans 74 cas d'hyperplasies ou de tumeurs des parathyroïdes, Barr et Bulger trouvent 2 cas de rachitisme, 9 cas d'ostéomalacie, quelques cas de myélomes multiples et d'épithéliomas métastatiques, 32 cas de Reklinghausen. C'est dire qu'il y a un nombre important d'hyperplasies et de tumeurs parathyroïdiennes avec lésions osseuses : plus de la moitié. Notons d'autre part, avec Ast Upmark, que si l'hypertrophie parathyroïdienne est très fréquente dans la maladie fibro-géodique, elle est plus rare dans l'ostéomalacie, et n'existe pas dans l'ostéite fibreuse localisée et dans la maladie de Paget.

LES LÉSIONS DES PARATHYROIDES SONT VARIABLES SUIVANT LES CAS, SOUS FORME D'HYPERPLASIE OU D'ADÉNOME. — Les cellules sont tantôt normales, tantôt altérées, tantôt atypiques et polymorphes, avec possibilité de métaplasie hassalienne.

Oberling et Guérin admettent qu'il n'y a pas de parallélisme entre les divers aspects du tissu parathyroïdien et les différentes formes de lésions osseuses. Lièvre soutient que « les lésions parathyroïdiennes de l'ostéose parathyroïdienne ne sont pas de banales hyperplasies, mais elles apparaissent du seul point de vue microscopique comme de véritables tumeurs. »

QUELLE EST LA PRIORITÉ DES LÉSIONS OSSEUSES ET DES LÉSIONS PARATHYROIDIENNES ? — *a.* D'après Erdheim, Marsh, Stenholm, l'organisme subit une déperdition calcique intense, y répond en faisant appel à l'hormone parathyroïdienne. L'hypertrophie parathyroïdienne apparaît comme une réaction de défense. Elle est secondaire.

b. Bon nombre d'auteurs objectent que l'ablation de l'adénome parathyroïdien guérit les lésions osseuses et que l'injection de parathormone, à fortes doses, reproduit les lésions de l'ostéite fibreuse. L'atteinte de la parathyroïde est primitive, c'est elle qui déclenche l'ostéite fibreuse. La lésion initiale est un adénome parathyroïdien dont l'excès fonctionnel entraîne les perturbations du squelette (Hoffheinz, Schlagenhaufer, Simmonds, Christeller, Fangenheim, Erxheimer, Wilder, Barr, Ash, Upmark).

c. Enfin, Oberling et Guérin enchaînent les phénomènes de la façon suivante : troubles du métabolisme minéral, hyperfonctionnement et hypertrophie des parathyroïdes, mobilisation du calcium osseux, ostéopathie chronique.

« Cet hyperfonctionnement parathyroïdien n'est pas un phénomène de compensation dans le sens d'Erdheim, pour parer à une déperdition calcique du squelette. » Elle paraît rendre cette mobilisation possible pour empêcher l'hypocalcémie et ses suites néfastes.

« L'hypertrophie parathyroïdienne est réversible : si les troubles métaboliques cessent, tout rentre dans l'ordre, sauf si elle a déclenché un adénome qui évolue pour son propre compte et engendre des lésions osseuses. L'adénome parathyroïdien apparaît comme un simple accident évolutif des processus hyperplasiques réactionnels du tissu parathyroïdien consécutifs à des troubles du métabolisme du calcium ; son importance réside dans le fait qu'il transforme un état réactionnel réversible en un état irréversible. »

Parenté morbide entre les maladies de Reklinghau-

sen, de Paget et l'ostéomalacie. — Et maintenant, devant tous ces faits, est-on autorisé à grouper avec Reklinghausen ces ostéopathies dans un même groupe morbide, sous le vocable de maladies malaciques ?

a. *Suivant la théorie uniciste*, les lésions d'ostéite fibreuse seraient toujours associées à celles de l'ostéomalacie et du rachitisme. L'ostéite fibreuse constituerait un état secondaire à des irritations extérieures survenant sur des altérations rachitiques ou ostéomalaciques (Lotsch, Lang). Mais Fuju, Schmorl font remarquer que, s'il y a des cas indiscutables d'association, il y a des ostéites fibreuses sans ostéomalacie.

b. *La plupart des auteurs* (Kienböck, etc.) *sont dualistes*, étant donnés les tableaux cliniques si différents de ces ostéopathies et la non-spécificité de l'image histologique de l'ostéite fibreuse.

Lièvre distingue le rachitisme et l'ostéomalacie dont il fait des maladies par carence, de l'ostéose parathyroïdienne due à une mobilisation calcique par hyperfonctionnement parathyroïdien. Les unicistes réunissent la maladie de Reklinghausen et la maladie de Paget, sous le nom d'ostéodystrophie fibreuse, dont le type morbide commun est la fibrose médullaire et le remaniement osseux (Stenholm). En réalité, dans leur forme généralisée typique, ces deux maladies n'apparaissent pas similaires.

c. Oberling et Guérin discutent ces manières de voir. Dans les ostéopathies par carence, il y a un mélange de lésions ostéomalaciques et d'ostéite fibreuse. Smorl, Askanazy, Pommer, Looxer l'ont également signalé.

« En réalité, ces états ainsi désignés ne répondent pas à des affections bien définies par un substratum morphologique et par un agent étiologique spécifique. Ce ne sont pas des entités morbides, mais des formes réactionnelles du tissu osseux. Ces formes réactionnelles sont essentiellement différentes dans leur mécanisme physio-pathologique : le rachitisme et l'ostéomalacie répondent à une ostéolyse vasculo-humorale, alors que dans l'ostéite fibreuse les réactions cellulaires du mésenchyme osseux jouent un rôle prédominant, mais au fond, rien ne s'oppose à ce que ces formes ne puissent à un certain moment se combiner et s'intriquer dans un même squelette. »

« Entre l'agent pathogène et son action sur le tissu osseux, d'autres facteurs peuvent faire valoir leur influence : facteurs endocriniens, constitutionnels, mécaniques. »

Tout ce qui précède montre assez la complexité du problème et ses obscurités. Il nous manque encore trop d'éléments pour que l'heure soit venue d'aboutir à des conclusions fermes. Mais les réactions osseuses sont en nombre si limité qu'il est permis de penser qu'elles peuvent relever de causes multiples. Ce qui revient à dire qu'il importe d'examiner très complètement un malade atteint d'ostéopathie chronique : palpation de la région parathyroïdienne, examen complet du squelette, clinique et radiographique, si possible une biopsie osseuse, examen du sang et des urines du point de vue Ca et P, méthode des bilans, examen électrique des nerfs, des muscles, chronaxie, tests endocriniens. C'est la seule façon d'aiguiller judicieusement le traitement. C'est la sage conclusion à laquelle ont abouti beaucoup d'auteurs, et notamment Welti, Riet et de Silveira.

II. — Tumeurs à myéloplaxes.

Les tumeurs à myéloplaxes de Nélaton (tumeurs myéloïdes de Paget, à cellules géantes myélogènes de Viratow) continuent à intéresser les cliniciens et les anatomo-pathologistes ; car, si leur symptomatologie, leur évolution, leur traitement sont bien connus, leur interprétation pathogénique est des plus controversée.

Nous aurons à étudier successivement le myéloplaxe, la trame de la tumeur, la signification de celle-ci et sa distinction d'avec le sarcome, les relations entre les différentes tumeurs à myéloplaxes, les signes, l'évolution et le traitement de ces néoformations.

Nous rappelons que la tumeur à myéloplaxes est constituée par un stroma dans lequel se trouvent de nombreuses cellules multinucléées.

Myéloplaxes. — Ils sont de forme régulière, arrondie ou polygonale, de dimensions constantes. Le protoplasma de ces cellules n'est pas homogène. Il est disposé en treillis autour de noyaux multiples, uniformément répartis, qui peuvent prendre des dimensions énormes. Ces myéloplaxes présentent des prolongements que l'on ne retrouve pas dans les ostéoclastes. Les cellules géantes ne représentent jamais la morphologie de *cellules géantes à corps étrangers*, de dimensions variables, de forme irrégulière, avec prolongements ou festonnées, dont le protoplasma renferme des vacuoles avec des inclusions étrangères. Elles ne ressemblent pas non plus aux *cellules géantes inflammatoires* de forme irrégulière, à limites imprécises, avec des noyaux disposés à la périphérie en couronne ou en fer à cheval.

Origine des myéloplaxes. — *Est-elle endothéliale ou mésenchymateuse?*

a. **La nature endothéliale des myéloplaxes** est soutenue par bon nombre d'auteurs (Ribbert, Konjetny, Monckeberg, Lœser, Rywkind, Brodowski, Ritter, Lubarsch).

b. Au contraire, selon Albertini, **les myéloplaxes seraient d'origine mésenchymateuse.** Ils proviendraient de la division incomplète de la cellule qui ne se produirait qu'au niveau du noyau. Il y aurait, en somme, inhibition de la division cytoplasmique, en rapport avec un facteur de nature colloïdale, par viscosité anormale de ce cytoplasma.

Fonction des myéloplaxes. — Deux réponses divergentes : fonction destructive ou constructive.

a. Pour la plupart des auteurs, **les myéloplaxes**

seraient des macrophages du tissu osseux ou des épanchements sanguins, en d'autres termes, *des agents de résorption*.

b. Point de vue tout à fait opposé de Rywkind, d'Albertini. Les cellules géantes pourraient se séparer de l'ensemble syncytial pour se comporter comme des cellules fusiformes, susciter l'apparition de fibres collagènes, montrer des karyokinèses, participer activement à des formations ostéoïdes, à l'élaboration de la substance fondamentale du tissu osseux, éroder les vaisseaux. **Elles seraient quasi inaptes à la phagocytose.**

D'après Schach, les myéloplaxes sont toujours accolés à des vaisseaux de calibre identique. Ils jouent le rôle de point d'accroissement et guident les néoformations vasculaires. Ce ne sont pas des macrophages, mais des éléments prévasculaires.

Stroma de la tumeur à myéloplaxes. — *L'étude du stroma est capitale ; car dans les tumeurs à myéloplaxes, on n'y retrouve aucune anomalie, aucun signe de malignité. Il ne s'agit donc pas d'un sarcome*. On constate l'existence de nombreuses cellules fusiformes qui peuvent se disposer en réseau, comme dans le tissu mésenchymateux embryonnaire (notamment dans les épulis), reproduire l'image du tissu conjonctif commun adulte, ou revêtir un aspect myxomateux. *Le sarcome à myéloplaxes existe, plus rare que la tumeur à myéloplaxes ; mais dans le stroma, l'atypie, le polymorphisme cellulaire, les signes de malignité cellulaire permettent d'en faire le diagnostic.*

Ces tumeurs sont souvent très vasculaires. Dans l'épulis, notamment, existent des fentes du type capillaire, limitées par des cellules fusiformes, endothéliformes, ou bien revêtues de cellules géantes disposées en syncytium, avec parfois des dilatations ampullaires. Certaines fentes sont vides de sang et leur pourtour est imprégné de pigment sanguin.

Evolution. — *En général, la tumeur à myéloplaxes a tendance à s'étendre lentement. Elle peut cependant subir une dégénérescence fibreuse, rarement kystique.* La dégénérescence fibreuse paraît assez fréquente ; si bien qu'un certain nombre d'auteurs pensent que la formule histologique varie avec le temps. Au début, dans les formes jeunes en évolution, il y a peu de myéloplaxes et beaucoup de vaisseaux ; les formes adultes sont riches en myéloplaxes ; les formes vieilles en régression sont constituées presque exclusivement par du tissu fibreux (Szabo).

Simmons *signale la transformation maligne possible des tumeurs à myéloplaxes* (3,7 p. 100) sans qu'on puisse la prévoir d'après l'aspect histologique primitif. Cette transformation aboutirait au sarcome ostéogénique avec métastases.

Nature de ces néoformations. — Ces proliférations ont été placées tantôt dans le plan tumoral, tantôt dans le plan inflammatoire, tantôt dans le plan dystrophique. Il est si difficile de limiter de façon absolue le processus tumoral et le processus hyperplasique.

a. **C'est une tumeur mésenchymateuse dysontogénique,** à en croire Albertini.

« Comme ébauches, comme germes de ces tumeurs, on doit admettre des ébauches du mésenchyme jeune sans doute, mais n'appartenant pas au tout premier stade du développement de l'embryon. Les cellules géantes qui caractérisent ces tumeurs sont, de même que les cellules fusiformes auxquelles elles sont associées, des éléments mésenchymateux dont le protoplasma n'a pas participé à la division, elles peuvent plus tard se remettre à se diviser. »

Popesco leur accorde également une individualité tumorale. Il l'explique par :

« La propriété de s'accroître indéfiniment. Cette croissance autonome est déterminée sûrement par de nouvelles propriétés biologiques cellulaires et déclenchée par un agent irritant antérieur. »

Ainsi, la tumeur se voit attribuer des appellations diverses : fibrome à cellules géantes de Lubarsch sarcome bénin de Borst, Sallykopf, blastome de Nélaton, Broca, Preiswerk, Ludowski, histocytome à cellules géantes de Popesco.

b. **Ces proliférations seraient, au contraire, sous la dépendance d'un phénomène de réaction inflammatoire** (Monckeberg, Lubarsch, Kontjetzny, Delater et Bercher, etc.) *traumatique ou irritatif* (Ritter).

« C'est un aspect de la défense organique contre une lésion qui la détermine et ne semble pas être une lésion néoplasique » (Grauclaude et Gérard Maurel).

Il s'agirait donc de pseudo-tumeurs inflammatoires (Cabrini). Meyerding croit à la focale infection. Barrié a proposé le terme d'ostéomyélite hémorragique.

Ces formations à myéloplaxes ont été encore interprétées comme le résultat d'un processus de régénération à l'égal des chéloïdes (Sauer, Kontjetzny).

c. Dernière hypothèse, **elles ne sont que la traduction d'un trouble dystrophique, véritable ostéose** (Von Reklinghausen, Hellner, Halshofer et Bauer, Hammer, Arlotta). Elles rentrent dans le cadre de l'ostéite fibreuse.

Parenté clinique. — *La parenté clinique entre les épulis, les tumeurs centrales des maxillaires, des os du crâne et des métaphyses des os longs est admise par la plupart des auteurs* (Axhausen, Arlotta, Ronce, etc.). Ceux qui jugent ces manifestations morbides comme étant une forme localisée de l'ostéite fibreuse, les rangent obligatoirement à côté des tumeurs brunes multiples de la maladie de Reklinghausen.

Symptomatologie et évolution. — Nous n'avons à enregistrer dans ce chapitre que des faits indiscutables. *La tumeur à myéloplaxes ne se comporte pas comme un sarcome. Son extension est lente, indolore. Elle ne provoque pas de métastases, pas de retentissement ganglionnaire. Son extirpation doit être complète sous peine de récidive, mais la limite de la tumeur manque souvent de précision.*

Traitement. — *Il y a lieu d'insister enfin sur la grande radiosensibilité des cellules endothéliales, des cellules géantes jeunes, des cellules fusiformes de soutien.* Le succès de la radiothérapie, déjà signalé notamment par Bloodgoog, Lacharité, Gally et Helie, Daubresse Morelle, nous est confirmé par Pierquin. Beaucoup d'auteurs se servent d'emblée et de façon exclusive de la radiothérapie (Institut du radium). D'autres pratiquent une exérèse économique chirurgicale ou électro-chirurgicale, suivie de radiothérapie (Nové-Josserand, Tavernier, etc.).

Conclusions. — *La tumeur à myéloplaxes, ni histologiquement, ni cliniquement ne doit être considérée comme un sarcome. C'est une prolifération rare survenant surtout chez des jeunes dont on discute la nature, mais qui évolue lentement, sans provoquer de métastases ni de retentissement, pouvant subir une évolution fibreuse, rarement kystique. Des transformations sarcomateuses ont été notées. Cette néoformation récidive si son extirpation n'est pas complète. Elle est très radiosensible.*

Bibliographie concernant les ostéodystrophies.

J.-A. Lièvre, L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques (1 vol., chez Masson, 1932). On retrouvera dans cet excellent ouvrage toute la bibliographie antérieure à 1932.

Hanke, Recherches pathologiques et théoriques sur la maladie de Reklinghausen et ses rapports avec les tumeurs parathyroïdiennes (*Arch. für klin. Chir.*, novembre 1933).

Zagni et Caccia (Bologne), Sur la production expérimentale d'ostéite fibro-kystique avec les extraits parathyroïdiens (*Bull. delle scienze mediche*, septembre 1932).

Cohen (Liverpool), Association de tumeur parathyroïde et d'ostéite fibreuse généralisée (*The British Journal of Surgery*, janvier 1933).

Elmshi, Fraser, Dunthell, Vick, Harris, Dauphine (Londres), Le diagnostic et le traitement de l'ostéite fibreuse généralisée avec hyperparathyroïdisme (*The British Journal of Surgery*, janvier 1933).

Rodrigny Riet et da Silveira (Montevideo), Considérations sur la pathogénie et le traitement de l'ostéomalacie, de l'ostéite fibro-kystique de Reklinghausen, et de la maladie osseuse de Paget (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales*, nº 45, 6 novembre 1932).

Massière, Les parathyroïdes et les divers syndromes parathyroïdiens (*Journal de médecine de Bordeaux*, nº 3, 30 janvier 1933).

Pergola, Etude synthétique de l'hyperparathyroïdisme expérimental (*Presse médicale*, 27 novembre 1933).

Reed et Seed, Traitement de la tétanie parathyréoprive par l'ergostérol irradié (*Endocrinology*, t. XVII, nº 2, avril 1933).

Welti, Chirurgie des parathyroïdes (*Journal de chirurgie*, octobre 1933).

Jung, Hyperparathyroïdisme (*Journal de chirurgie*, octobre 1933).

Delmas-Marsalet, Maladies osseuses et troubles du métabolisme calcique (*Presse médicale*, 20 février 1932).

Leriche, Jung, Sureyya, Recherches sur l'action de l'extrait parathyroïdien sur le squelette (*Presse médicale*, 20 octobre 1933).

Sabrazès, Jeanneney, Mathey-Cornat, Tumeurs des os (Masson, 1932).

A. Ravina et Simone Lyon, Hyperparathyroïdie et ostéite fibro-kystique généralisée (*Presse médicale*, 23 juin 1934).

Blumen, Contribution à l'étude de la maladie osseuse fibro-kystique de Reklinghausen (Thèse Paris, 1932, Les Presses modernes).

Oberling et Guérin, Ostéites par carence chez les poules maintenues en cage. Leur rapport avec l'ostéite fibreuse et avec l'hypertrophie des parathyroïdes (*Annales d'anatomie pathologique*, février 1934).

Lasserre, Les ostéopathies hypertrophiantes (*Revue d'orthopédie*, 7 septembre 1931).

Lawford Knaggs, The inflam. and toxic diseases of bone (John Wright Bristol, 1926).

Kay, Simpson, Riddoch, L'ostéite déformante de Paget (*Arch. of internal Medicine*, février 1934).

Dean Lewis, Trimble (Baltimore), Parathyroïdes, tumeurs et ostéite fibreuse (*Deutsche Zeitschrift fur Chir.*, février 1934).

Haussmann et Wilson (Sydney), Métabolisme calcique et parathyroïdisme dans les affections thyroparathyroïdiennes (*The med. Journal of Australia*).

Coryn, Ostéoparathyroïdisme, parathyroïdectomie (*Le Scalpel*, 28 octobre 1933).

Dyke, Milms, Freemann, Adénome parathyroïdien associé à une ostéite fibreuse généralisée (*The Lancet*, 2 septembre 1933).

Lawrence Abel, Thomson, Hawkley, Ostéite fibreuse généralisée. Cas traités avec succès par l'ablation de tumeur parathyroïdienne (Analyse *in Journal de chirurgie*, novembre 1934).

Laborde, Velti, Lepennetier, A propos de l'observation d'une ostéite fibro-kystique généralisée (*Bulletin de l'Association française contre le cancer*, février 1934).

Freund, Ostéodystrophie fibreuse unilatérale (*Arch. of Surgery*, mai 1934).

Franco, Les parathyroïdes (1 vol., chez Arnette, 1934).

Hellner, Les formes de l'ostéite fibreuse des maxillaires. Contribution au sujet des destructions osseuses inflammatoires et blastomateuses (*Arch. für klin. Chir.*, 15 mai 1931, nº 2, p. 229).

Ruppe, Ostéite fibreuse (Thèse Paris, 1924).

Austoni-Goggi, La phosphatase du plasma dans différentes affections (*Presse médicale*, 13 octobre 1934).

Rivoire, Corrélations hypophyso-endocriniennes (*Presse médicale*. 3 avril 1935).

Bernard, Boyer, Porge, Gauthier-Villars, Métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne (*Soc. médicale des hôpitaux*, 22 mars 1935).

Fiessinger et Boyer, Au sujet de la phosphatase sanguine (*Société française d'hématologie*, 5 février 1935).

Coryn, Les phosphatases du sang dans le diagnostic des affections osseuses (*Le Scalpel*, 22 septembre 1934).

Leriche et Policard, Essai de classification générale des maladies des os (*Journal de chirurgie*, août 1935).

Courty, La maladie de Reklinghausen (*Revue de chirurgie*, mars 1935).

Bernard, Boyer, Porge, Gauthier-Villars, L'action ou la réaction des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse (*Presse médicale*, 24 juillet 1935).

Bibliographie concernant les tumeurs à myéoplaxes.

AXHAUSEN, Maladie de Paget et pseudo-Paget des maxillaires (*Deutsche Kieferch*, n° 1, 1934).

ABRAGEANOV, Les sarcomes myélogènes et l'ostéite fibreuse localisée (*Ekaterinoslavsky Med. Journ.*, n° 9, 1934).

GASHICKTER et WIDENHORN, Tumeurs à cellules géantes des os. Contribution à l'étude de l'histogenèse de l'ostéite (*Arch. für klin. Chir.*, janvier 1933).

RENNER (Breslau), Distinction entre l'épulis, l'ostéodystrophie fibreuse et le sarcome à cellules géantes (*Arch. für klin. Chir.*, 5 juillet 1933).

ARLOTTA (Milan), Les épulis à myéloplaxes, blastomes ou ostéodystrophies (*VIIe Congrès stomatologie*, p. 310, 1932).

SCHAAL, Recherches sur les rapports des cellules géantes avec les vaisseaux dans les épulis (*Frankf. Zeitsch. f. Path.*, n° 3, 1933).

POPESCO, Considérations sur la nature histologique des tumeurs à myéloplaxes (*Revista sanitara militara*, octobre 1931, Bucarest).

RONSE (Ypres), Les anomalies de croissance du tissu de granulation (*Le Scalpel*, 13 septembre 1930).

GRANDCLAUDE et GÉRARD MAUREL, Les tumeurs à myéloplaxes des maxillaires supérieurs (*VIIe Congrès de stomatologie*, p. 563, 1932). — Les tumeurs à myéloplaxes des maxillaires (*Revue odonto-technique*, p. 623, 1934).

SIMMONS, Transformation maligne des tumeurs osseuses à myéloplaxes (*Surg., Gyn., Obst.*, octobre 1931).

PICHLER et BERG (Vienne), Kieferresektion plastik und Prothèse (*Fortschritte der Zahnheilkunde*, novembre 1932).

HAUPL, Tumeurs à cellules géantes de la mâchoire (*Wiener klin. Wochenschrift*, 11 août 1927).

ABADIE, *Annales d'anatomie pathologique*, mai 1928.

LACHARITÉ, Radiothérapie des tumeurs des os à cellules géantes ; résultats et technique de l'Institut du radium de Paris (1919 à 1926) (*Journal de radiologie*, novembre 1928).

GALLY et HÉLIE, Tumeur à myéloplaxes du maxillaire inférieur guérie par la radiothérapie pénétrante (*Soc. franç. d'électrothérapie*, 26 février 1929).

DAUBRESSE-MORELLE, La radiothérapie, traitement de choix des tumeurs à cellules géantes des maxillaires (*Annales belges de stomatologie*, janvier 1929).

MEYERDING, Tumeurs à myéloplaxes bénignes des os longs (*The Journal of the Am. med. Association*, 1924).

ROCHET, CONTAMIN, Tumeur à myéloplaxes (*Soc. de chirurgie de Lyon*, mars 1931 ; discussion : NOVÉ-JOSSERAND, TAVERNIER).

ANDRES ALEJANDRO CABRINI, Anatomie pathologique des tumeurs à cellules géantes (épulis) (*Revista odontologica* (Buenos-Ayres), 1931, n° 6 et n° 7).

ZEYLAND, Les tumeurs à cellules géantes (*Annales d'anatomie pathologique*, mars 1927).

ARLOTTA, Les épulis à myéloplaxes ou ostéodystrophies (*VIIe Congrès français de stomatologie*).

SZABO, Contribution à l'histologie pathologique des épulis (*VIIe Congrès français de stomatologie*).

SABRAZÈS, Exposé des recherches de von Albertini (de Zurich) sur les tumeurs à cellules géantes (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 30 mars 1930 et suivants).

LASSERRE, Les ostéopathies hypertrophiantes (*Revue d'orthopédie*, n° 5, septembre 1931).

RÉFLEXIONS SUR L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

PAR

le Dr V. AUBERTOT

On observait depuis un certain temps le silence sur l'hypertension artérielle, quand le 6 janvier 1935, sous l'éminente présidence du professeur Carnot, l'Assemblée générale de médecine générale consacra à cette question toute sa séance. Journée, peut-on dire, de remarquable enseignement, puisqu'elle a permis aux médecins praticiens de toute la France d'exposer leurs observations. Le 15 février suivant, la Société médicale des praticiens consacra elle aussi une séance à cette étude. Médecins de médecine générale, cardiologues, médecins thermaux de stations où se rendent chaque année des hypertendus apportèrent des observations fort intéressantes.

La médecine comprenant plutôt des malades que des maladies, ces réunions ont eu l'heureux effet de mettre en valeur le côté pratique de la question. C'est ce dernier côté, ce bon sens, ce sens commun qui s'oppose à la théorie pure et qui doit toujours dominer dans l'acte médical. L'analyse pénétrée des signes fonctionnels fait la médecine, comme l'a très justement écrit notre maître Ch. Laubry.

Cet article n'apportera rien d'original ; il n'est qu'un rappel de points bien connus, mais, en pratique, peu importe une répétition. Ce n'est pas non plus une théorie nouvelle de pathogénie de l'hypertension qui peut-être contribuerait à lever un coin du voile pour retomber aussitôt dans le mystère. C'est seulement une considération de nos observations courantes basées sur les catégories d'hypertendus d'après leurs signes fonctionnels et ouvrant un horizon sur le pronostic et le traitement.

Dans de nombreux cas on considère l'hypertension artérielle comme une réaction de défense de l'organisme. Cette opinion est d'un absolutisme trop étroit. On peut l'admettre pour le vieillard athéromateux ou chez celui qui présente de l'athérome cérébral, mais une discrimination s'impose, car il n'y a pas une hypertension, mais des hypertensions artérielles.

L'hypertension artérielle est un symptôme ou mieux un syndrome faisant partie d'affections diverses ; dans des cas plus restreints on la rencontre d'une façon tout à fait solitaire, ayant évolué insidieusement. Quoi qu'il en soit, sa mesure

est indispensable chez tout malade, et l'observation des trois facteurs qui impriment sa force : impulsion de la systole cardiaque, réaction des vaisseaux périphériques à la distension, masse sanguine, doivent toujours retenir l'attention du clinicien.

Jusqu'à présent on se contentait, en pratique, de noter deux chiffres tensionnels : maxima et minima ; aujourd'hui on mesure la pression moyenne et l'on estime que les tensions normales ont les chiffres suivants :

Pression maxima	de 12 à 16 cm. de Hg.	
— moyenne	9	—
— minima	de 7 à 8	—

Pour le praticien, ces chiffres ont-ils une valeur absolue et doit-il les interpréter avec un esprit mathématique ? S'il agit de la sorte, il commettra une erreur, car la médecine n'est pas une science exacte. Les malades ont leurs tempéraments, leurs réactions, dont il faut tenir le plus grand compte.

Jadis, Potain mesurait la pression avec un modeste appareil qui ne donnait que la tension maxima. Par des calculs et en inscrivant un sphygmogramme il arrivait à noter la pressiou minima et la pression moyenne. Aujourd'hui le progrès a multiplié les appareils. Méthode auscultatoire de Korotkoff appliquée dans les appareils de Vaquez, Laubry, de Lian, de Yacoel, de Donzelot. Méthode oscillométrique riche d'enseignement pour le praticien grâce à l'aiguille oscillométrique qui est un véritable fil conducteur. Que de services rend cet appareil, et particulièrement lorsqu'il faut déceler les troubles artériels des membres par artérites oblitérantes, dans la macrosphygmie et la microsphygmie comme nous l'avons décrit avec A. Mougeot.

Les appareils inscripteurs ont bien aussi leur valeur, mais leur emploi n'est plus du domaine du praticien. Actuellement certains appareils permettent une inscription de la teusion artérielle par ponction d'une artère : on obtiendrait ainsi la mesure directe de la pression artérielle. Pour si inoffensive que puisse être une ponction d'artère avec une aiguille hypodermique, ce procédé semble plutôt réaliser une expérience physiologique et non un système de pratique courante. On ne voit pas pour l'instant un médecin proposer dans son cabinet à un malade ce procédé. Du reste, peut-on éviter les réactions du sujet du fait de l'introduction de l'aiguille dans la lumière du vaisseau ? Que l'on observe par analogie l'émotivité dont s'empare un sujet lorsqu'on ponctionne une veine pour procéder à une simple prise de sang ?

C'est pourquoi en pratique les appareils oscillométriques et auscultatoires sont amplement suffisants pour déterminer les pressions maxima, minima et moyenne.

Cette tension moyenne retient aujourd'hui l'esprit des médecins et celui des malades. *Nil novi sub sole.* Marey en avait jadis posé le problème et avait essayé de le résoudre expérimentalement avec son manomètre compensateur. Plus tard Potain, à l'aide de son appareil et d'un sphygmogramme qui présentait un dicrotisme, traçant sur lui une figure géométrique, établissait que la tension moyenne était de 9,7 à 9,8.

En 1905, dans sa thèse sur « le Bain carbogazeux dans les maladies du cœur », A. Mougeot a exposé ses recherches sur la mesure de cette tension. On lit page 59 un tableau fort intéressant où la pression est enregistrée avec l'appareil de Hill et Barnard.

Peut-être cette pression moyenne, de 11 à 13, est surestimée par rapport aux chiffres admis aujourd'hui à la suite des recherches faites par d'autres auteurs. Ce travail, qui remonte à trente ans, n'a jamais été mentionné, il est assurément le premier en date et mérite d'être signalé.

En 1921 Pachon décrit à la suite d'expériences physiologiques « la pression efficace artérielle » et son élève Docel montre le rapport entre cette pression et les pressions maxima et minima.

En 1931, MM. Gley et Gomez, élèves de M. Vaquez, déterminent expérimentalement cette mesure avec un dispositif spécial qu'ils étendent à une application clinique.

Tout ceci rappelé, nous dirons : Faut-il ajouter foi aux chiffres tensionnels et se montrer d'un rigorisme excessif dans leur interprétation ? Faut-il créer chez les malades un état de tensiophobie qu'ils n'avaient pas ou qui est prêt à s'exagérer ? Pour notre part, loin de l'esprit de système, nous nous efforçons de détourner les yeux et la pensée des malades des sphygmomanomètres. Sans nous étendre dans de multiples classifications d'hypertendus et pour demeurer toujours sur ce terrain pratique, nous considérons qu'il y a trois catégories d'hypertendus avec leur pronostic et leur traitement.

I. **Hypertendus jeunes.** — Généralement au-dessous de la quarantaine, ou en rencontre peu. Ce sont souvent des hypertendus héréditaires, des spécifiques ou d'anciens scarlatins, des saturnins chez lesquels une altération de la fonction rénale se montre, par la présence d'albumine, un certain degré d'hyperazotémie, une diminution dans l'élimination de la phénolsulfonephtaléine. On trouve chez certains un bruit de galop au cœur

et un clangor aortique. Souvent ce sont des surmenés, jeunes femmes ou jeunes filles présentant des troubles endocriniens et qui font du spasme artériel avec des poussées d'hypertension paroxystiques, qui se surajoutent à des états d'hypertension permanente. La radioscopie montre un cœur et une aorte élargis dans leur volume. En général ces hypertensions chez les sujets jeunes sont d'un pronostic sévère. Elles peuvent subir des phases d'amélioration passagère pour redevenir sévères tout d'un coup.

II. Hypertendus de quarante à cinquante ans. — C'est le tournant de la vie autant pour l'homme que pour la femme. Si l'hypertension est de pléthore, tout, à la longue, peut finir par s'équilibrer. Dans la plupart des cas il n'en est pas ainsi. Se montrer d'un optimisme excessif vis-à-vis d'un hypertendu est souvent imprudent.

A cet âge, contre toute thérapeutique on assiste à des élévations de ces hypertensions par paliers successifs, et l'on voit des sujets que l'on a pu suivre quelques années, entrés dans l'hypertension avec 18/11, arriver à 22/13, puis 28/18, puis 30/20. Le cas le plus élevé que j'ai rencontré devait dépasser 35 de maxima, l'aiguille oscillométrique du Pachon était bloquée à ce chiffre, la minima seule était de 21. A cet âge cette catégorie d'hypertendus forme le type dit « permanent ».

Avec A. Mougeot nous avons observé de nombreux hypertendus, et par l'oscillomètre de Pachon nous les avons classés en macrosphygmiques et microsphygmiques pour en déduire quelques notions pronostiques. Nous avons vu survivre des macrosphygmiques tandis que le pronostic aurait dû être pour eux beaucoup plus sombre ; au contraire, des microsphygmiques spasmodiques terminaient dans l'insuffisance cardiaque ou dans l'hémorragie cérébrale par rupture vasculaire. Ceci doit être une leçon de modestie dans les pronostics à porter.

Ces types d'hypertendus de la cinquantaine sont les plus courants. On les découvre parfois par hasard, aucun signe ne mettant le praticien sur la voie, simple découverte au cours d'un examen général. Par contre, les signes fonctionnels sont généralement nombreux : céphalées en casque et occipitales, dyspnée d'effort, gêne précordiale, palpitations, vertiges, éclipses cérébrales, aphasie transitoire, épistaxis nasales, pulmonaires, vésicales. Émission fréquente d'urines, nycturie, traces d'albumine, élévation du taux de l'urée sanguine, diminution de la perméabilité rénale par le rouge de phénolsulfonéphtaléine, lourdeur des membres, cryesthésie.

Tous ces signes appellent un traitement, car les complications ne tardent pas à arriver. Ces dernières se classent en trois catégories :

a. Complications vasculaires : hémorragies nasales fréquentes exigeant la cautérisation de l'artère impliquée, hémorragies cérébrales massives, hémorragies méningées ou bien simple rupture artérielle entraînant une hémiplégie qui régresse péniblement.

b. Complications rénales : élévation des taux de l'albumine dans les urines et de l'urée dans le sang, coma.

c. Complications cardiaques : dyspnée d'effort qui s'accélère, douleurs angineuses d'effort puis de décubitus, infarctus du myocarde, crises d'œdème aigu du poumon d'abord discrètes, puis brutales ou mêmes brutales d'emblée. Souvent c'est l'insuffisance ventriculaire qui s'installe avec tout son cortège classique et qui suit sa marche progressive et fatale.

Comme on le voit chez l'hypertendu permanent de la cinquantaine, lorsque cette hypertension ne s'abaisse pas au début d'un traitement, qu'au contraire elle s'élève tant sur la maxima que sur la minima et que souvent la maxima s'affaisse tandis que la minima seule s'élève, ceci contre toutes les thérapeutiques mises en œuvre, on peut dire que le pronostic est des plus sombre.

III. Hypertendu après cinquante ans et plus. — A cet âge, les troubles sont bien moins sévères. Malgré les chiffres tensionnels qui peuvent paraître élevés, l'équilibre finit par se faire entre le cœur d'un côté et les vaisseaux de l'autre (cœur périphérique) ; aussi le malade a une vie supportable et peut arriver à un âge avancé. Il faut dire que plus on avance dans la vie, plus la sensibilité s'émousse, les émotions sont moins vives, plus fugaces et laissent indifférent ; de là moins de bouffées d'hypertension paroxystiques. La sclérose artérielle s'installe ou se développe, dans bien des cas l'athérome aortique ou cérébral se révèle, et il n'est guère souhaitable de voir, dans ces cas, s'abaisser des chiffres tensionnels qui pourraient entraîner par leur chute des accidents sévères. Tout de même, chez nombre de gens âgés et chez lesquels des phénomènes spasmodiques se surajoutent, on peut agir sans à-coups sur leurs chiffres tensionnels. Ici le bon sens clinique encore plus qu'ailleurs doit dominer. Quant au pronostic de l'hypertension, il est à cet âge beaucoup plus favorable.

Le traitement — Nous l'envisagerons plutôt d'une façon symptomatique que pathogénique ou étiologique. De traitement pathogénique il n'y en a pas. D'étiologique, il est très limité et presque sans effet. Symptomatique, il est dans

beaucoup de cas efficace et son action doit consister à combattre les troubles vasculaires et viscéraux.

Le *repos* est indispensable chez l'hypertendu. Encore faut-il bien s'entendre sur le terme repos et l'adapter à la profession sociale du sujet. Mettons par exemple un intellectuel au repos absolu, privons-le tout d'un coup de travail cérébral, on obtiendra au point de vue tensionnel le résultat inverse de celui que l'on cherche.

On doit se coucher tôt, se lever tard, s'allonger après les repas. Faire des frictions douces et généralisées du corps. Bains simples à 36° C. d'une durée de douze à quinze minutes. Exercice modéré. Électricité, d'Arsonvalisation, diathermie, qui provoquent une action antispasmodique vaso-dilatatrice et sédative.

Le régime. — Comme le disent justement Laubry, Mougeot, et les élèves de l'école de Laubry, ce régime doit être de grand bon sens, c'est-à-dire pas de régime de carence.

Un peu de viande grillée au repas de midi.

Tous les légumes et les fruits.

Le soir, un repas léger : un potage, des légumes, des fruits.

Les fromages frais sont permis, le gruyère de même.

Les boissons doivent être réglées. Un verre et demi à deux verres d'eau ou ordinaire ou hypominéralisée, un peu de bon vin de France ou du jus de raisin. Une infusion après les repas. Un verre d'eau au coucher.

L'hypertendu devra éviter autant que possible les conserves, les charcuteries, les abats, les mets faisandés, les excitants, café, thé, liqueurs, apéritifs. On peut prendre du café décaféiné, mais sans abus. Le petit déjeuner sera composé de lait au café avec des biscottes.

Médicaments. — Si l'hypertendu n'est pas un vieillard, on pourra de temps à autre lui faire quelques petites saignées à l'aiguille de 100 à 120 centimètres cubes ou quelques ventouses scarifiées sur la région dorso-lombaire. Les jours précédant la saignée on lui fera prendre deux ou trois citrons, ou bien on lui aura fait avaler tous les quinze jours dans un verre d'eau, le matin au réveil, une cuillerée à dessert du mélange suivant :

Sulfate de soude .... } āā.
Citrate de soude .... }

Quelques purgatifs salins de temps à autre.

On veillera au fonctionnement urinaire. Théobromine très pure et scille sont indiquées. Le vieux vin diurétique de la Charité a encore ses adeptes. Théobromine et calcium sont aussi une heureuse association.

On avait délaissé les nitrites, mais on y revient, et Ch. Laubry prescrit volontiers à la dose d'un verre à bordeaux par jour :

Esprit de nitre doux...	15	grammes.
Limonade citrique....	500	—

Tous les antispasmodiques végétaux doivent être employés et alternés. Les benzyles doivent être employés et l'association : gardénal, bromhydrate de quinine, extrait de cratœgus, forme un excellent antispasmodique.

Des cures réglées de teinture d'iode fraîche ont leur action. Si les troubles endocriniens dominent, on peut associer un traitement opothérapique (extraits ovariens, testiculaires) *per os*, mais plus efficacement par voie intramusculaire. Si la spécificité est reconnue et qu'on ait pratiqué les examens humoraux concomitants, on peut tenter un traitement spécifique ; encore faut-il se montrer très prudent, car il peut entraîner une réaction sur le myocarde et par suite sur la santé.

Si l'hypertension est décompensée et que l'on arrive au stade des complications, c'est à ces dernières qu'il faut essayer de faire échec, qu'elles soient vasculaires ou viscérales. Traitement, par conséquent, de l'hémorragie cérébrale ou de l'insuffisance ventriculaire si elles sont déclarées.

Quant aux cures thermales et climatiques, il est capital que les malades n'y soient dirigés que lorsqu'on peut les y améliorer. Il faut donc que leur hypertension soit encore compensée, ou qu'ils soient au seuil de l'insuffisance cardiaque ; que ce ne soient pas des angineux à crises répétées, ni d'œdémateux du poumon, et que leur rein soit encore perméable, c'est-à-dire que l'urée sanguine ne dépasse pas 1 gramme.

L'altitude et le climat dans ces stations a son importance. Il ne faut pas dépasser 500 mètres. La haute montagne tout comme la mer sont contre-indiquées.

La cure balnéaire carbo-gazeuse naturelle à température indifférente et le bain sec de gaz thermaux radioactifs (type Royat) nous semblent le traitement de choix, et non les cures de boissons qui ne doivent être réservées qu'aux hypertendus pléthoriques sans sclérose rénale. Ces cures d'eaux hypominéralisées froides sont en général inefficaces dans les autres formes d'hypertension, le gaz carbonique thermal ayant au contraire une action vaso-dilatatrice, sédative et tonicardiaque. Si j'insiste sur ce traitement, c'est que l'on discute beaucoup sur l'efficacité d'une cure thermale chez l'hypertendu. Il est capital de savoir que si,

pour juger d'un effet, on se contente simplement de mesurer la pression artérielle au début et à la fin d'un traitement, on peut être fortement désillusionné, et les médecins qui ont adressé leurs malades éprouvent aussi cette désillusion. Qu'on sache surtout qu'il y a des hypertensions irréductibles et que, si elles sont réductibles, elles sont fatalement vouées à se reproduire après un certain temps. Mais que dans tous les cas, irréductibles ou non, la cure carbo-gazeuse améliore les troubles fonctionnels, tels que vertiges, céphalées, bourdonnements d'oreilles, ischémies, spasmes vasculaires, claudication intermittente, stases hyposystoliques, engorgements veineux. C'est pourquoi il faut juger l'effet d'une cure thermale carbo-gazeuse au point de vue fonctionnel et non d'après les données d'un appareil enregistreur de pression.

Tels sont en quelques lignes et au point de vue pratique courante les points que je tenais à rappeler.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Cancer de la lèvre dû au goudron chez les pêcheurs.

On connait bien le rôle cancérigène du goudron en expérimentation ; mais les cas de cancer du goudron chez l'homme sont relativement rares. P. SHAMBAUGH (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 29 juin 1935) rapporte six cas de cancer de la lèvre chez des pêcheurs du Massachussets. Ces pêcheurs sont exposés au cancer par la manipulation et la réparation de filets goudronnés avec un goudron hautement cancérigène, obtenu à partir des sous-produits de distillation horizontale du gaz d'éclairage. Les lèvres sont spécialement aptes à être contaminées par le goudron du fait de la coutume qu'ont les pêcheurs de tenir à la bouche l'aiguille enduite de goudron au cours des réparations. Dans les huit cas rapportés, ce facteur étiologique semble avoir été très net. Dans tous ces cas, le cancer avait le type du carcinome épidermoïde.

JEAN LEREBOULLET.

Le rôle du sodium dans l'insuffisance surrénale.

Le rôle du sodium dans l'insuffisance surrénale, sur lequel Achard a été un des premiers à attirer l'attention, est très souvent méconnu. R.-F. LŒB, D.-W. ATCHLEY et J. STAHL (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 15 juin 1935) soulignent l'importance de ce facteur. Ils montrent qu'il existe une relation définie entre le métabolisme du sodium et le principe actif du cortex surrénal. Quand l'insuffisance corticale se développe, les troubles du métabolisme du sodium se manifestent d'une série de manières qui ont d'importantes conséquences diagnostiques et thérapeutiques. La concentration en sodium du sang est diminuée du fait d'une augmentation de l'excrétion du sodium. La valeur diagnostique des changements dans le taux du sodium devient plus apparente et plus spécifique grâce au régime déchloruré ; mais ce régime peut provoquer une crise surrénale dangereuse pour le malade ; à l'opposé, l'administration de sel atténue souvent l'insuffisance surrénale aiguë et la continuation de ce traitement diminue de façon importante les symptômes de la maladie d'Addison. Cependant il faut convenir qu'en cas de destruction complète des glandes surrénales, le sel ne peut suffire à empêcher la mort.

JEAN LEREBOULLET.

Douleurs abdominales symptomatiques d'une affection du cerveau.

De plus en plus, le retentissement abdominal des affections cérébrales est à l'ordre du jour. Les cas de tumeurs cérébrales à début digestif sont actuellement monnaie courante ; cette fréquence est particulièrement grande en ce qui concerne les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure et notamment les tumeurs du quatrième ventricule où, comme nous avons eu l'occasion de le montrer, on peut observer non seulement des vomissements, mais encore des douleurs abdominales (Sachs) qui ont souvent conduit à une intervention chirurgicale, et même des hématémèses (Cimbal, J. Hallé et J. Lereboullet)· I.-S. WECHSLER (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.* 31 août 1935) rapporte 16 observations dans lesquelles des douleurs abdominales plus ou moins violentes, simulant dans certains cas une appendicite ou une affection vésiculaire, étaient dues à une tumeur ou à un abcès cérébral le plus souvent siégeant au niveau de la corticalité cérébrale. Après une discussion serrée des faits cliniques et expérimentaux fort curieux publiés sur cette question, l'auteur conclut à l'origine cérébrale indiscutable de ces douleurs. Elles sont vraisemblablement beaucoup plus fréquentes qu'il ne semble, et les cas s'en multiplieraient si on prenait soin de les rechercher. En dehors des tumeurs, on peut en effet les observer au cours des états convulsifs, de la migraine, de l'encéphalite, de l'hystérie, et les reproduire expérimentalement. Il semble à l'auteur que les lésions les plus souvent en cause soient des lésions du cortex, et en particulier des lésions frontales, surtout dans la région prémotrice ; ce fait indiquerait que le cortex contient une représentation viscérale autonome. Mais l'hypothalanus et peut-être la région du vague peuvent aussi être incriminées et en tout cas, même si le cortex est la source de la douleur, les centres inférieurs en sont les relais. Il ne semble donc pas que le symptôme douleur ait une valeur localisatrice, quoiqu'il doive attirer l'attention vers la région frontale.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.

INTÉRÊT ET VALEUR MÉDICO-LÉGALE DU DOSAGE DE L'ALCOOL DANS LES URINES EN VUE DU DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE DE L'IVRESSE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

PAR MM.

Pierre LANDE, Pierre DERVILLÉE et Jean GODEAU

Il paraît superflu, à l'heure actuelle, de rappeler l'importance du dosage de l'alcool dans le sang en vue du diagnostic biochimique de l'alcoolisme aigu. Ce diagnostic est devenu de pratique courante depuis que le professeur Nicloux a, en 1896, mis au point une méthode rigoureuse, simple et rapide de dosage de l'alcool dans les divers tissus de l'organisme. Après les travaux expérimentaux qui ont permis aux physiologistes d'établir la courbe de la concentration alcoolique du sang et qui ont trouvé leur couronnement dans l'énoncé de la loi de Gréhant-Nicloux, les recherches de Balthazard et Mlle Lambert ont fait définitivement entrer dans le domaine de la pratique médico-légale le dosage de l'alcool dans le sang des cadavres. Si ce dosage peut être actuellement considéré comme nécessaire et suffisant pour éclairer le médecin légiste, il y a lieu cependant de se demander si le taux alcoolique des urines ne devrait pas, le cas échéant, être retenu par l'expert au même titre que le taux alcoolique du sang.

Intérêt de la détermination du taux de l'alcool dans les urines. — Le problème offre d'autant plus d'intérêt que lorsqu'on se propose de doser l'alcool dans le sang, des difficultés de divers ordres peuvent surgir, soit qu'il s'agisse de réaliser une prise de sang chez le sujet vivant, soit que le prélèvement de sang accompagne une autopsie médico-légale. Dans le premier cas, il arrive assez souvent que le médecin expert se heurte à la rigueur du Code et de la jurisprudence, le sujet s'opposant obstinément à la ponction veineuse qui lui est proposée. Si, dans certains pays, des dispositions légales récentes permettent au médecin requis par la justice d'effectuer cette prise de sang malgré le consentement du prévenu, il n'en est pas de même en France, l'inculpé conservant le droit, ainsi que l'ont bien montré Simonin et Provent, d'accepter ou de refuser certaines investigations médico-légales.

Il faut d'ailleurs reconnaître que ce droit de refus s'étend non seulement à la prise de sang pratiquée en vue d'une recherche médico-légale, mais également à toute tentative de cathétérisme vésical ; le médecin expert se trouve alors désarmé si l'inculpé ne délivre pas spontanément ses urines, prétextant par exemple l'impossibilité absolue d'uriner. Il n'en est pas moins vrai que l'émission spontanée des urines demeure un acte normal de la vie végétative et que cet acte sera toujours plus facilement consenti — surtout si l'individu présumé en état d'ivresse estime que la présomption portée contre lui est erronée — qu'une ponction veineuse de 10 à 15 centimètres cubes ; cette ponction, malgré son innocuité ordinaire, est tout de même une petite intervention susceptible d'effrayer certains sujets pusillanimes. Effectivement, on sait que d'habitude, au cours d'une expertise médico-légale, le sujet donne sans difficulté ses urines. Le fait, pour un individu, de refuser l'accomplissement d'un acte essentiellement physiologique pourrait être retenu comme créant une certaine présomption contre lui.

Dans le second cas, lorsque le dosage de l'alcool est effectué sur un cadavre et que la phase de putréfaction gazeuse est commencée, nous savons que les résultats fournis par l'examen du sang peuvent donner des chiffres très élevés ne correspondant pas au véritable degré d'alcoolisation de l'organisme. Il est alors prudent de déterminer parallèlement le taux alcoolique du sang et celui des urines. Les discordances nettes que nous avons maintes fois constatées entre ces taux s'expliquent par le fait que les urines, vraisemblablement mieux protégées par leur situation à l'intérieur de la cavité vésicale, s'altèrent moins vite que le sang. Ce dernier renferme, en effet, dès le début de la phase de putréfaction gazeuse, une quantité notable de corps volatils dont l'élimination a été considérée jusqu'à présent comme irréalisable. Il convient à l'heure actuelle de revenir sur cette conception, M. le professeur Nicloux ayant mis tout récemment au point, après de patientes recherches, un procédé qui permet d'éliminer ces corps résultant de la putréfaction.

De toutes façons, la détermination du taux alcoolique des urines nous semble devoir être prise en considération par l'expert comme élément susceptible de fournir des indications dans le diagnostic biochimique de l'ivresse. Il nous reste maintenant à discuter la valeur médico-légale de ce dosage, en tenant compte de l'avis des divers auteurs et des résultats de nos recherches personnelles, tant cliniques qu'expérimentales.

Valeur médico-légale du dosage de l'alcool dans les urines. — Conception des divers auteurs. — Les avis sont des plus partagés en ce qui concerne la valeur médico-légale du dosage de l'alcool dans les urines. Les premiers auteurs qui ont abordé la question ont pensé que la concentration de l'alcool urinaire était sensiblement égale à celle de l'alcool dans le sang. Ce point de vue était celui de Widmark, d'Ambard et, d'une façon générale, de tous les expérimentateurs qui s'étaient ralliés à la théorie de la diffusion de l'alcool par le rein. En 1916, Chabannier, Ibarra et Loring partagèrent cette manière de voir.

Une note discordante survient en 1922 avec les travaux de Walter Miles. Cet auteur donne des courbes comparatives des taux de l'alcool dans le sang et dans l'urine ; ces courbes, identiques pendant les trente premières minutes, diffèrent ensuite, le taux de l'alcool dans l'urine étant de 40 à 50 p. 100 plus élevé que celui de l'alcool dans le sang. Fait intéressant à retenir, il y a coïncidence entre les concentrations maxima d'alcool dans le sang et dans l'urine. De nouvelles courbes comparatives établies en 1926 par Southgate et Carter montrent également un certain parallélisme, avec toutefois des chiffres plus élevés en ce qui concerne les taux alcooliques des urines.

On doit au professeur agrégé Simonin (de Strasbourg) une étude très documentée et très précise sur la valeur médico-légale du taux de l'alcool dans l'urine (1). Dès 1926, cet auteur attire l'attention sur certaines discordances existant entre les concentrations en alcool dans le sang et dans l'urine. Trois éventualités peuvent, d'après lui, se présenter dans la pratique courante : 1° les taux alcooliques du sang et des urines sont égaux ; 2° le taux alcoolique des urines est supérieur à celui du sang ; 3° le taux alcoolique des urines est inférieur à celui du sang. Dans l'ensemble, cependant, les courbes de concentration alcoolique des urines ont tendance à se rapprocher des courbes de concentration alcoolique du sang, et ceci à la faveur de la perméabilité et du pouvoir absorbant de la vessie, fait dont l'exactitude a été démontrée par le professeur Nicloux et par Mlle Nowicka. Nous rappelons les conclusions importantes de Simonin : « La teneur alcoolique des urines subit plus de variations que celle du sang ; sa valeur médico-légale est donc moindre. Il ne faudra retenir que les chiffres élevés, supérieurs à 4 centimètres cubes et demi ou 5 centimètres cubes p. 1 000 qui représentent à coup sûr un taux alcoolique du sang au moins égal à 2 centimètres cubes et demi, c'est-à-dire correspondant à un état d'ébriété manifeste. »

A la suite de leurs récents travaux, Kionka et Haufe, Schmidt et Stewart contestent la valeur du dosage de l'alcool dans l'urine comme moyen de diagnostic de l'ivresse. Palmieri, dans son livre sur « L'alcoolisme comme problème médico-légal », conclut dans le même sens. Lorsqu'à un moment déterminé on pratique simultanément le dosage de l'alcool dans le sang et dans l'urine, la quantité d'alcool trouvée dans le sang répond bien à la quantité propre du moment du dosage, mais la quantité d'alcool trouvée dans l'urine n'est qu'une moyenne correspondant à l'intervalle de temps qui sépare deux mictions, la première de celles-ci pouvant être nettement antérieure à l'ingestion d'alcool.

On a donc tendance, actuellement, à considérer le dosage de l'alcool dans l'urine comme un procédé assez infidèle et ne permettant pas d'établir avec exactitude le degré d'imprégnation alcoolique de l'organisme à un moment déterminé. Nous devons signaler toutefois que Renaux (de Charleroi) estime que le dosage de l'alcool dans l'urine peut être utilisé, au même titre que le dosage de l'alcool dans le sang, pour le diagnostic biochimique de l'ivresse.

Recherches personnelles. — Devant ces divergences de vues, nous nous sommes attachés, depuis plus de deux années, à l'étude du problème particulièrement important qu'est celui de la valeur médico-légale du dosage de l'alcool dans l'urine. L'un de nous (Godeau), dans sa thèse inaugurale (2), avait réalisé déjà une expérimentation clinique en étudiant chez certains sujets l'élimination de l'alcool urinaire. Les sujets ingéraient, après un repas plus ou moins copieux mais sans vin *et après avoir vidé complètement leur vessie*, des quantités d'alcool allant de 0^cc^,5 à 1 centimètre cube par kilogramme de poids sous forme de boissons de concentration variable (cognac, rhum, vin). De demi-heure en demi-heure, après l'ingestion, les urines étaient recueillies ; pour chaque échantillon le volume était noté et le taux de concentration alcoolique déterminé par la méthode proposée en 1896 par le professeur Nicloux. Godeau pouvait ainsi établir pour les urines de chaque sujet deux courbes : une courbe d'élimination de l'alcool et une courbe de diurèse. L'opinion émise par l'auteur dans sa thèse était

(1) CAMILLE SIMONIN, Recherches médico-légales sur l'intoxication alcoolique aiguë (*Strasbourg médical*, 5 mai 1926).

(2) JEAN GODEAU, Le diagnostic biochimique de l'alcoolisme aigu par la méthode de Nicloux, en médecine légale; contribution expérimentale (*Travail de l'Institut médico-légal*, thèse de Bordeaux, 1933).

la suivante : le taux alcoolique des urines peut être influencé par un grand nombre de facteurs : concentration en alcool de la boisson ingérée, ingestion contemporaine d'aliments (ces deux facteurs faisant d'ailleurs varier dans des conditions analogues le taux alcoolique du sang), mais surtout diurèse, dont le rôle primordial méritait d'être souligné. Nous avons voulu, au cours de recherches expérimentales ultérieures, vérifier l'importance du facteur diurèse. Nous nous sommes adressés à des boissons alcooliques très diverses, les unes de concentration faible (vin à 10-11°) ; d'autres de concentration forte (cognac, rhum à 43-44°) ; d'autres, enfin, de concentration moyenne et d'un type un peu spécial : boissons dites apéritives, telles que byrrh, salambo, pikina, de 16 à 18°.

De ces boissons, certaines se sont révélées comme ayant une action nettement plus diurétique que d'autres, ce qui nous a permis, à dose égale d'alcool absolu par kilogramme de poids d'établir des courbes dont la comparaison était particulièrement démonstrative. Ces expériences auxquelles nous avons consacré déjà plusieurs articles (1) n'ont fait que confirmer les faits avancés dès 1933 par Godeau et nous ont montré toute la complexité du problème, de multiples facteurs entrant en jeu pour faire varier l'élimination urinaire et le taux alcoolique des urines. Parmi ces facteurs, il en est qui influent sans aucun doute sur le taux alcoolique du sang. Ce sont : l'ingestion contemporaine ou non d'aliments, — l'agitation plus ou moins marquée du sujet et l'intensité de ses combustions, — la concentration en alcool de la boisson considérée, — les conditions extérieures et en particulier la température ambiante ; mais il est un autre facteur qui a une action toute spéciale sur l'élimination de l'alcool par les urines et qui est, par suite, susceptible de donner à la courbe d'élimination de l'alcool urinaire une valeur particulière, c'est la diurèse. On est surpris de constater le plus souvent une concordance parfaite entre les courbes de diurèse et les courbes de concentration de l'alcool dans les urines. A plusieurs reprises, nous avons observé sur nos courbes d'élimination de l'alcool de véritables « clochers post-diurétiques » dont l'apparition nous a paru liée à la production d'une diurèse survenant précocement, c'est-à-dire dans les deux heures qui suivaient l'ingestion de la boisson alcoolique.

Le sommet de ce clocher correspond à un taux de concentration alcoolique des urines anormalement élevé par rapport à celui du sang. En effet, si l'on multiplie ce taux par le poids du sujet en kilogrammes, on obtient un chiffre dépassant nettement la quantité d'alcool ingérée. On ne saurait donc appliquer la loi de Gréhant-Nicloux-Balthazard en substituant au taux de concentration maximum du sang celui des urines.

L'influence du facteur diurèse nous est apparue prédominante au point de contre-balancer et même de « camoufler » celle des autres facteurs que nous avons précédemment énumérés. Ainsi s'expliquent les courbes d'élimination vraiment paradoxales que nous avons parfois observées : courbes très rapidement ascendantes avec flèche non suivie d'un plateau de Gréhant obtenues après ingestion de boissons alcooliques de faible concentration, mais d'un pouvoir diurétique non douteux.

Dans un ordre d'idées quelque peu différent, nous devons envisager maintenant les résultats des dosages comparés d'alcool dans le sang et dans les urines, dosages que nous avons effectués soit au cours de nos recherches de laboratoire, soit dans notre pratique médico-légale.

Nous avons fait ingérer à des lapins, par sondage gastrique des quantités d'alcool absolu variant de 1 à 4 centimètres cubes par kilogramme de poids d'animal sous forme de solution plus ou moins concentrée (taux de dilution allant de 1/4 à 1/10).

Les animaux en expérience étaient rigoureusement observés pendant un intervalle de temps variant, selon le cas, de une heure à quatre heures après l'absorption, et l'on s'assurait en particulier, pendant ce délai, de l'absence d'émissions d'urines. D'heure en heure, un lapin était sacrifié par saignée au niveau des carotides. On prélevait aussitôt 10 centimètres cubes de sang et 10 centimètres cubes d'urines qui étaient soumis à la distillation en présence d'acide picrique dans l'appareil de Schlœsing-Aubin. On pratiquait alors sur chacun des distillats obtenus le dosage de l'alcool par la méthode initiale de Nicloux (procédé de 1896). On avait eu soin de noter chaque fois le volume d'urines contenu dans la cavité vésicale. La confrontation des taux alcooliques du sang et des urines pendant les quatre heures qui suivaient à l'ingestion nous permettait de mettre

(1) P. LANDE, P. DERVILLÉE et J. GODEAU, Le dosage de l'alcool dans le sang et dans l'urine par la méthode de Nicloux. Recherches expérimentales et applications médico-légales (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 20 juin et 10 juillet 1934) ; — Nouvelles recherches expérimentales sur la valeur médico-légale du dosage de l'alcool dans l'urine. Etude comparative après absorption d'alcools (cognac, rhum) et de boissons dites « apéritives » (*Ibid.*, 10 septembre 1935) ; — Influence sur la courbe d'élimination de l'alcool dans les urines, de la concentration de l'alcool ingéré. Expérimentation clinique (*Ibid.*, 10 octobre 1935).

en évidence des divergences appréciables entre ces taux.

Nous pouvons schématiser ainsi les résultats obtenus jusqu'à ce jour. Dans un délai d'une heure après la prise de la solution alcoolique, le taux de concentration alcoolique du sang est nettement plus élevé que celui des urines. Dans un cas, par exemple, nous trouvons le chiffre de 1,3 p. 1 000 pour la concentration alcoolique du sang et 0,5 seulement p. 1 000 pour celle des urines. C'est la période d'ascension de la courbe, période pendant laquelle le sang enrichit « l'urine rénale », selon l'expression de Simonin; vers la deuxième heure après l'ingestion, les chiffres obtenus pour les taux alcooliques du sang et des urines sont assez sensiblement concordants (2,6 p. 1 000 dans le sang contre 2,7 p. 1 000 dans l'urine chez un lapin sacrifié deux heures après l'ingestion), et il semble que les courbes de concentration aient une tendance à coïncider. A partir de la troisième heure, les variations se font en sens inverse, et c'est alors le taux alcoolique des urines qui est nettement plus élevé que celui du sang. C'est la période de décroissance de la courbe pendant laquelle « l'urine vésicale » (Simonin) enrichit le sang.

Il est bien évident que de telles recherches expérimentales n'ont pas une rigueur absolue; elles sont en particulier entachées d'une cause d'erreur due au fait que le volume des urines est essentiellement variable selon le régime alimentaire auquel est soumis l'animal. C'est pour remédier à cet inconvénient que Marc Chapheau, dans sa thèse pour le diplôme supérieur de pharmacien (1), insiste sur la nécessité de n'employer que des lapins à jeun depuis vingt-quatre heures, et encore faut-il faire remarquer que l'estomac d'un lapin n'est pas vide même après plusieurs jours de jeûne.

Des résultats expérimentaux tels que ceux que nous venons de rapporter ne nous montrent-ils pas que le dosage de l'alcool dans les urines a une valeur des plus inconstante vu la multiplicité des facteurs qui entrent en jeu pour faire varier à chaque instant le taux alcoolique des urines vésicales ? Aussi les physiologistes, ainsi que l'indique Chapheau, placent-ils au second plan la connaissance de l'élimination de l'alcool par l'urine, lorsqu'ils étudient les modifications possibles de la combustion de l'alcool dans un organisme.

(1) MARC RENÉ CHAPHEAU, Recherches expérimentales sur la combustion de l'alcool éthylique au cours de quelques intoxications (Thèse pour le diplôme supérieur de pharmacien, Bordeaux, 1935)

Les renseignements que nous fournit l'expérimentation se rapprochent d'ailleurs sensiblement des constatations que nous avons l'occasion de faire au cours de la pratique médico-légale. Lorsque nous procédons à l'autopsie de sujets dont nous voulons connaître le degré d'imprégnation alcoolique *ante mortem*, nous avons toujours soin de prélever parallèlement 10 centimètres cubes de sang et 10 centimètres cubes d'urines, afin de pouvoir établir systématiquement la comparaison entre les taux alcooliques de ces deux liquides organiques. Cette comparaison devient particulièrement instructive lorsque les résultats de l'enquête permettent d'établir le temps qui s'est écoulé, approximativement, entre la dernière libation et le moment du décès. A partir de la deuxième heure après l'ingestion, c'est-à-dire dans un délai relativement court, le taux de concentration de l'alcool dans les urines s'élève progressivement par rapport à celui du sang, et la divergence est évidemment d'autant plus accentuée que le moment de la dernière prise d'alcool est plus éloigné. Chez un sujet mort vers 1 heure du matin et dont la dernière libation remontait à deux ou trois heures, nous avons trouvé les chiffres suivants :

Taux alcoolique du sang = 2,5 p. 1 000 ;
Taux alcoolique des urines = 3,7 p. 1 000.

On conçoit, dans ces conditions, l'intérêt que présente le degré de concentration en alcool des urines dans le cas où l'absorption d'alcool remonte à plusieurs heures : alors qu'aucune indication précise ne peut être, à ce moment, demandée au taux alcoolique du sang, ce taux étant par trop faible, le taux alcoolique des urines est susceptible de fournir des renseignements utiles s'il n'y a pas eu de miction récente. Chez un sujet dont la dernière libation remontait à douze heures environ avant le décès, nous avons encore trouvé dans les urines un pourcentage d'alcool correspondant à 1,3 p. 1 000, alors que le pourcentage dans le sang n'était plus que de 0,7 p. 1 000.

Ce qu'il faut avant tout retenir, du point de vue médico-légal, c'est la divergence existant parfois entre le taux d'alcool dans le sang et le taux de l'alcool urinaire au cours d'un état d'ébriété manifeste.

On sait que lorsque la concentration d'alcool dans le sang est voisine de son maximum, le chiffre correspondant à ce degré de concentration renseigne avec la plus grande exactitude sur l'état d'ivresse du sujet. La quantité d'alcool ingérée s'obtient alors facilement à l'aide de la règle formulée par Balthazard et Mlle Lambert : « La teneur en alcool pour 1 000 de sang représente

approximativement la quantité d'aleool absorbée par kilogramme de poids eorporel dans les deux ou trois dernières heures. » Or, nous savons qu'il peut exister à ee moment une différence appréciable entre les taux de concentration d'alcool dans le sang et dans les urines, le taux urinaire étant presque toujours nettement plus élevé que le taux sanguin. Il arrive que les chiffres obtenus soient nettement discordants si le sujet présente une forte diurèse. La valeur médieo-légale du dosage de l'alcool dans les urines est donc à cette période moindre que celle du sang. Si l'expert ne peut mettre en œuvre que le dosage de l'aleool urinaire, il ne doit eonclure à l'ivresse que s'il se trouve en présenee de taux de eoncentration partieulièrement élevés. Un taux de 3 p. 1 000 par exemple qui, pour le sang, correspondrait à un état d'ébriété manifeste ne sera, après le seul dosage dans les urines, interprété, par prudenee, que comme correspondant à un « état anormal », e'est-à-dire à un degré d'imprégnation alcoolique qui n'est pas encore celui qui donne l'ivresse caraetérisée.

Conelusions générales. — On ne saurait trop répéter que la valeur médico-légale du dosage de l'alcool dans les urines doit être envisagée de façon différente, soit que l'on considère isolément le taux alcoolique des urines ou que l'on compare ee taux à eelui du sang.

Dans le premier cas, la valeur du dosage, *valeur absolue*, peut-on dire, nous apparaît comme des plus ineonstante. Bien souvent les chiffres obtenus sont loin de répondre au véritable degré d'imprégnation alcoolique de l'organisme. Suivant la période à laquelle sera effectué le dosage par rapport au eycle du métabolisme de l'alcool, suivant l'horaire et la fréquence des mietions et surtout l'importance de la diurèse, la teneur aleoolique des urines pourra se trouver modifiée *en plus ou en moins* par rapport à la teneur alcoolique du sang. Il serait dangereux de vouloir établir une correspondance stricte entre les indications fournies par un dosage d'alcool dans les urines et celles qui résulteraient d'un dosage pratiqué, au même moment, daus le sang. Ce dernier demeure le liquide de choix pour le diagnostie biochimique de l'ivresse. Il ne faudrait pas que la difficulté relative de le recueillir, dans certains cas, fît perdre de vue ee point eapital. A l'heure actuelle, dans divers pays, on examine systématiquement les urines des individus que l'on soupçonne être en état d'ivresse. Certaines Maisons étrangères ont lancé dans le commerce des appareils qui pourraient être distribués aux postes de police et au moyen desquels des agents spécialisés proeéderaient à l'examen extemporané des urines en vue du diagnostic de l'ivresse. D'autre part des auteurs, surtout américains, ayant relevé dans un grand nombre d'accidents d'automobile, uue quantité importante d'alcool urinaire, soit ehez le chauffeur, soit ehez le piéton éerasé, préconisent le dosage systématique de l'alcool dans l'urine pour établir la responsabilité en cas d'aeeident. Nous estimons qu'un tel dosage ne devrait être confié qu'à des personnes compétentes, sachant en interpréter les résultats avec la plus grande prudenee.

Dans le second cas, il n'est pas douteux que la détermination simultanée du taux alcoolique dans le sang et dans les urines puisse rendre parfois service à l'expert. Il y a lieu, croyons-nous, de procéder à ee double dosage au cours de l'autopsie médico-légale toutes les fois que l'ivresse ou même le simple « état anormal » sont suspectés.

Bien que le dosage de l'alcool dans le sang, toujours nécessaire, suffise le plus souvent pour établir le diagnostie bioehimique de l'ivresse et que l'expert ait le droit de ne recourir qu'à lui seul, des renseignements complémentaires intéressants peuvent être donnés, dans certains cas, par le dosage simultané de l'alcool dans l'urine. Il ne faut pas oublier en effet que le cyele métabolique de l'aleool dans l'organisme présente à côté d'une phase sanguine une phase urinaire et que l'exploration de eette dernière, bien que délicate, est susceptible de fournir de nouveaux éléments d'appréciation.

REMARQUES SUR L'IDÉE DE RESPONSABILITÉ

PAR

les Drs R. PIÉDELIÈVRE et H. DESOILLE

Le sens attaché au mot *faute*, et surtout à celui de *responsabilité*, s'est lentement modifié, en même temps que se transformaient les idées modernes et les progrès tant mécaniques que social et médical.

On concevait surtout autrefois une responsabilité morale de la faute, impliquant non seulement l'existence du libre arbitre, mais encore même la notion que les actes mauvais étaient volontairement raisonnés : « tandis que tous les êtres de la création sont soumis à des lois fatales, l'homme au contraire est libre de ses actions », disait Garraud, en 1881. Cette opinion, peut-être présomptueuse pour beaucoup, implique que les délits, les crimes (sauf cas exceptionnels) sont, comme nous disions ci-dessus, des actes mauvais, nécessitant dans une société organisée un châtiment. La faute en incombe à celui qui a commis l'acte répréhensible, et la responsabilité est pour lui une obligation de répondre, d'être garant, du manquement contre quelque chose de bien établi, en face de « la vindicte publique ». Ce terme même étonne beaucoup de personnes aujourd'hui.]

C'est ainsi que le Code a prévu les conséquences qui résultent de ces notions (articles 1382, 1383, et même 1384, C. c.).

Bien entendu si le « libre arbitre » n'existe plus, chez le dément en particulier, il ne saurait y avoir faute, et le Code pénal l'indique dans son article 64 : « il n'y a ni crime ni délit lorsque le prévenu était en état de démence au temps de l'action ou lorsqu'il a été contraint par une force à laquelle il n'a pu résister. »

Cependant l'article 319 du Code pénal est à notre point de vue, purement médical bien entendu et non juridique, bien difficile à interpréter; il dit : « Quiconque par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements aura commis involontairement un homicide, ou en aura été involontairement la cause, sera puni... » ; l'article 320 disant d'ailleurs : « ... s'il n'est résulté du défaut d'adresse ou de précautions... »

En réalité ces articles envisagent un troisième ordre de faits ; l'erreur est là prévue ; le concept du « libre arbitre » n'est pas méconnu dans ces articles ; le sujet est toujours supposé libre d'accomplir tel acte plutôt que tel autre, mais son choix peut être mauvais et il peut nuire sans avoir l'intention de le faire : c'est, pensons-nous, dans ce sens qu'est pris le terme involontaire. Le résultat est contraire à la volonté du sujet : il est responsable du mal par son erreur, sa négligence, ou sa maladresse, c'est-à-dire par quelque chose sur quoi il ne peut rien ; mais la peine qu'il encourt est heureusement moins grave que s'il avait délibérément voulu faire le mal.

Juridiquement, ces distinctions sont toujours apparues logiques et même difficiles à critiquer, à moins évidemment de nier le « libre arbitre » et d'admettre qu'il n'y a jamais ni délit ni crime, l'individu étant toujours contraint par une force à laquelle il ne peut résister. Mais *pratiquement* nous avons été frappés de voir, au cours d'expertises, que bien souvent c'est tout un concours de circonstances, absolument indépendantes aussi bien de la volonté de l'inculpé que de sa maladresse, qui va mesurer pour la société et sa « vindicte » la gravité de la faute, le sujet continuant d'ailleurs à être tenu pour responsable parce qu'il est la seule personne douée de « libre arbitre » qu'on puisse trouver. Il semble qu'on n'admette presque jamais l'accident, le malheur inévitable : il faut toujours un responsable, ne fût-ce qu'à titre civil au point de vue d'une indemnisation.

***

Voyons d'abord quelques exemples tirés des observations **accidents de la voie publique.**

1° L'article 31 du Code de la route (police de roulage) dit que « tout conducteur d'automobile doit rester constamment maître de sa vitesse ». Cette phrase est évidemment bien arbitraire, car elle contient cette notion que l'automobiliste doit pouvoir passer en un instant de la vitesse de 100 kilomètres à l'heure à 0 kilomètre à l'heure. Or la vitesse n'est pas limitée sur les routes nationales. Il est raisonnable de supposer qu'il est loisible d'y circuler à la vitesse maxima rendue possible par le moteur de la voiture dont le *Service des mines* a autorisé la mise en circulation.

Tout le monde sait qu'un obstacle sur une route nationale peut surgir à n'importe quel moment et qu'une automobile ne s'arrête pas sur place : à 80 kilomètres à l'heure, on admet que la vitesse minima d'arrêt est de 35 mètres avec d'excellents freins (1). Que signifie alors l'article 31 du Code de la route ? En cas d'accident, plutôt que le conducteur, n'est-ce pas le constructeur de la voiture, ou mieux le Service des mines qui en a

(1) Voir *Ann. méd. lég.*, 1931, p. 286.

autorisé la mise en circulation, qui en est responsable par négligence : si les freins modernes ne sont pas susceptibles d'arrêter assez vite, pourquoi une automobile aussi rapide a-t-elle été livrée au conducteur confiant, et ceci sous la garantie de l'État ?

L'un de nous, chargé d'une expertise, parlait de ce sujet avec le juge d'instruction ; l'idée de ce dernier était très arrêtée (c'est celle d'ailleurs de la jurisprudence) : l'automobiliste aurait dû s'arrêter sur place ; il n'était pas maître de sa vitesse. Il s'agissait (il y a quelques années) d'une voiture 6 CV ; comme nous faisions remarquer au magistrat que le minimum de vitesse possible avec le prise directe pouvait être considéré comme une vitesse raisonnable et normale, ce dont il convenait ; que cette vitesse, dans cette position de la boîte, était d'environ 16 à 18 kilomètres à l'heure, et que dans ces conditions l'arrêt de la voiture ne pouvait se faire qu'en quelques mètres; il répondit que l'automobiliste n'avait qu'à prendre ses précautions, *à observer le règlement*, à se mettre par exemple en première ou en seconde vitesse, et à pouvoir ainsi s'arrêter sur place. Or c'est là évidemment une impossibilité, puisque les voitures sont construites pour rouler en prise directe, et puisque en appliquant ces principes toute circulation deviendrait immédiatement impossible. Nous disions au juge qu'une grosse part de la responsabilité semblait plutôt revenir à la Société d'automobiles et au Service des mines qui avaient livré à la circulation un engin inutilisable au sens où le veut l'article 31 du Code de la route, mais il ne partagea évidemment en rien notre avis, et inculpa le conducteur, seul responsable juridiquement.

2° Un jeune homme, employé par son père dans une petite industrie, tombe et se fait une fracture de l'extrémité inférieure du radius droit, sans gravité particulière. On place un appareil plâtré de forme habituelle, de sorte qu'au bout de peu de jours, il peut partiellement se servir de ses cinq doigts qui dépassent le plâtre.

Dans cette situation, il conduit à nouveau sa voiture et écrase une vieille femme. Le juge d'instruction nous demanda si, après examen médical du conducteur et appréciation des possibilités d'usage de l'avant-bras dans le plâtre et de la main en partie immobilisée, il y avait eu de la part de l'auteur de l'accident une faute lourde pour avoir conduit dans ces conditions. Le jeune homme expliquait qu'il conduisait une voiture dont le changement de vitesse et le frein à main étaient à gauche, et que quand il manipulait l'un de ces organes, il tenait le volant avec la partie libre de sa main droite. A qui incombait la faute et quel était le responsable ? Le chauffeur et son père, ou l'État, qui délivre le permis de conduire et tacitement autorise tout individu, aussi mutilé soit-il, malade ou déséquilibré, à conduire ?

3° Nous avons il y a quelque temps pratiqué l'autopsie d'un motocycliste. Il circulait à très grande vitesse sur une bonne route nationale. C'était son droit. Rien ne la signalait comme dangereuse : il rencontra un trou isolé et profond, La violence de la secousse provoqua une chute, mortelle. Une instruction fut ouverte contre X... et aboutit à un non-lieu. La véritable responsabilité n'incombait-elle pas pourtant à l'incurie du service qui avait sous sa garde « la chose », c'est-à-dire la route, qui provoqua l'accident ?

***

Les délits de toute nature peuvent fournir des exemples. Voyons celui que l'on peut tirer des **vols dans les grands magasins** (1).

Que la kleptomanie soit ou ne soit pas « une maladie mentale vraie caractérisée essentiellement par l'impulsion au vol », il est un point remarquable, c'est que la tendance au vol se manifeste beaucoup dans les grands magasins. C'est qu'en effet dans le grand magasin tout est combiné en vue de « tenter » la femme : les objets sont étalés en pleine lumière, mis en valeur, les femmes ont la possibilité de les manier sans contrainte, de se parer des écharpes, des dentelles. Les inspecteurs ne sont pas en uniforme, les vendeurs sont occupés... tout concourt à laisser les objets le plus possible à la libre disposition du public pour accentuer le désir de la possession et pousser à l'achat. N'y-a-t-il pas là quelque chose d'anormal ? La tentation peut être trop grande pour la femme dont les capacités de jugement peuvent être momentanément modifiées par des conditions physiologiques particulières du cycle menstruel, le larcin lui paraître infime par rapport à la richesse du grand magasin, complaisamment étalée. Sans doute, en cas de vol, la femme normale, est répréhensible, mais l'absence de surveillance visible ne l'est pas moins.

Le grand magasin désire qu'il n'y ait pas de police chez lui. Il nous a été dit qu'on n'arrêtait pas une kleptomane dans le magasin, mais bien discrètement sur le trottoir, à la sortie, après l'avoir filée. Au point de vue commercial,

(1) Voir *Ann. méd. lég.*, 1925, p. 281.

c'est sans doute excellent ; au point de vue social, c'est une pratique qui paraît mauvaise.

***

Examinons maintenant ce qui se passe en cas de **blessures volontaires.**

Quelle que soit l'*intention réelle* de l'agresseur, ce qui va être presque toujours à l'origine de l'évaluation de la pénalité c'est la *gravité* de la blessure :

« ... Si les coups portés ou les blessures faites volontairement, mais sans intention de donner la mort, l'ont pourtant occasionnée, le coupable sera puni de la peine des travaux forcés à temps » (Code pénal, art. 309) ; ici apparaît la notion du hasard. Mais de ce hasard souffre l'inculpé.

Inversemment, même si l'agresseur avait l'intention de donner la mort, il ne sera passible que d'un emprisonnement de six jours à deux ans et d'une amende, si la blessure n'a occasionné qu'une incapacité de travail de vingt jours ou de moins de vingt jours (article 311 du Code pénal).

Les articles 310 et 312 du code Pénal visant la préméditation et les blessures aux ascendants, édictent également des peines bien différentes suivant les *résultats* de ces blessures.

Or la gravité de la blessure est loin de dépendre uniquement de la *volonté* de l'agresseur :

Dernièrement, l'un de nous eut à examiner une jeune fille de vingt ans sur qui son fiancé avait tiré plusieurs coups de feu. Elle avait été atteinte à l'abdomen, à la cuisse, à la vulve, au mollet et à la face postérieure du genou ; l'intention préméditée de tuer n'était pas douteuse.

La blessure la plus grave était la blessure abdominale : la balle avait provoqué une plaie veineuse importante et une hémorragie intra-abdominale. Une intervention d'urgence et remarquable pratiquée dans un hôpital parisien permit de sauver la victime. L'agresseur fut condamné à sept ans de travaux forcés. Mais un hasard fortuit pouvait entraîner la peine capitale : il eût suffi, en effet, pour que la victime mourût, que la balle ait atteint l'artère au lieu de la veine... ou que l'ambulance transportant la blessée eût sa marche retardée... ou que le chirurgien fût déjà retenu pour quelques instants auprès d'un autre blessé... etc., ce qui entraînait une opération moins rapide.

Ainsi la gravité d'une blessure, et partant le degré de culpabilité défini par le Code pénal, dépend en réalité pour beaucoup du *hasard*. Un mouvement intempestif de la victime, la mauvaise qualité d'un revolver (le Bull-dog envoie sa balle n'importe où et ne permet guère de viser), une habileté opératoire plus ou moins grande (et dans ce sens nous n'entendons pas seulement l'opération, mais l'anesthésie, la désinfection, les préparatifs), sont des facteurs absolument indépendants du délinquant qui pourront avoir cependant un poids considérable sur la décision de la justice.

Cette affaire nous avait beaucoup intéressé. Nous en avions parlé longtemps avec le juge d'instruction, et dans notre rapport d'expertise nous avions indiqué justement par quel hasard vraiment miraculeux cette jeune femme avait échappé à la mort. Ceci a contribué nettement, ainsi que la déposition devant les assises où nous avons insisté sur le même point, à établir la responsabilité de l'inculpé : mais la victime, partie civile, qui se trouvait dans la salle très bien guérie, était malgré tout la preuve vivante d'une affaire peu grave, puisqu'elle était là. Nous ne croyons pas qu'un jury français, en admettant que ce soit possible, eût osé appliquer la peine de mort dans ce cas ; pourtant il aurait suffi d'un défaut dans le canon du browning, d'un léger souffle de vent, d'une secousse nerveuse du tireur pour que la balle produise un effet mortel ; il aurait même suffi d'une moins grande habileté du chirurgien, pour que l'hémostase ne soit pas aussi parfaite. Et dans ces hypothèses, étant données les circonstances mêmes du crime, certains jurys auraient peut-être apporté un verdict entraînant la peine capitale.

En opposition avec ce cas, nous rapporterons l'observation suivante : un propriétaire se dispute, à l'occasion d'un terme, avec un locataire. Ils se trouvaient sur le bord d'un trottoir. Au cours de la conversation animée un coup de pied est donné ; le locataire tombe sur le sol. Une fracture ouverte de jambe se produit. Le blessé est transporté à l'hôpital ; une intervention par ostéosynthèse est pratiquée. Commis par le juge d'instruction, nous vîmes le blessé quelques jours plus tard : il était en pleine infection, et dans notre rapport nous indiquions au magistrat la gravité du cas. Il mourut peu après. A l'autopsie nous constatâmes une amputation de cuisse, et la cause de la mort était l'infection générale très grave, avec ictère, dégénescence infectieuse du foie, bronchopneumonie, etc.

Le propriétaire, incarcéré préventivement, fut conduit devant les Assises de la Seine (coups et blessures volontaires ayant entraîné la mort sans l'intention de la donner). Il fut acquitté.

Mais, pendant la déposition, celui d'entre nous qui avait été chargé de l'expertise fut très frappé des questions posées. On semblait s'étonner de

bien des points, du fait qu'une fracture aussi grave ait pu se produire par un simple coup de pied et une simple chute, qu'une telle infection se soit développée ; et nous avons eu l'impression que dans l'esprit du président et des jurés de bien gros doutes étaient apparus sur la responsabilité réelle de l'inculpé, le tout semblant être dû à une série de circonstances malheureuses. L'homme fut acquitté, avons-nous dit ; il avait cependant fait un long séjour en prison et était passé devant les Assises surtout parce que, pour des raisons que nous ignorons, un microbe virulent s'était développé chez un sujet dont la résistance à l'infection était peut-être minime pour des raisons inconnues de tous : certes le coup de pied n'aurait pas dû être donné, encore qu'il ait été possible que la fracture se soit produite par la chute contre le bord du trottoir; mais la série des événements fâcheux indépendants du délinquant grossissant le fait initial, léger en lui-même, réclamaient, pour donner satisfaction à la « vindicte publique », de graves poursuites contre lui.

***

Que conclure de tout ceci ?

C'est qu'au fur et à mesure des complications de la vie moderne, du « progrès », des notions médicales nouvelles sur le comportement des individus, sur les réactions des phénomènes psychiques en présence de phénomènes biologiques sur lesquels on ne peut rien (sécrétions internes, modifications glandulaires, vieillissements cellulaires, etc.), les notions de responsabilité deviennent de plus en plus difficiles à comprendre, à interpréter, à évaluer.

Lorsque des circonstances complexes ont occasionné un dommage à quelqu'un, la Société admet comme responsable la personnalité douée de « libre arbitre » qui a joué un rôle, important ou non, dans ces circonstances, quelle qu'ait été son intention.

Certes on cherche bien à graduer la peine. Au fond, la société veut un responsable ; la vieille idée de vengeance est toujours là.

Dans bien des cas d'ailleurs, satisfaite d'avoir trouvé quelqu'un qui répare le dommage, elle ne retiendra pas la faute morale. En matière d'accident d'automobile, il est fréquent que l'auteur de l'accident ne soit condamné qu'au civil à verser une indemnité.

Bien plus, la faute, la responsabilité n'est même plus cherchée bien souvent. La loi de 1898 étant une loi forfaitaire, l'ouvrier est *toujours* indemnisé ; mais il ne l'est que *partiellement*, sans que l'on cherche quel est le responsable de l'accident. Voilà une mise en valeur commode et sans doute indispensable dans une société évoluée, mais combien simpliste, de l'idée primitive de justice (1).

D'abord liée aux idées de faute, de méchanceté, la responsabilité s'efface dans les tendances actuelles devant l'idée de la réparation nécessaire, selon la plus ou moins grande gravité du dommage causé. Certes en matière pénale il n'en est pas encore ainsi ; mais s'il est curieux de constater que c'est toujours la notion de châtier qui domine avec intimidation secondaire pour autrui, sans qu'on connaisse en rien la raison des mobiles qui agitent les hommes, il est curieux aussi de voir que le châtiment est pour beaucoup évalué d'après les conséquences d'un acte, qui sont souvent pour une grande part liées au hasard, c'est-à-dire à une foule de circonstances étrangères à l'inculpé.

(1) A tel point même que le patron, responsable automatique de par la loi, demande à une assurance de le remplacer, se désintéressant totalement de la question.

L'INTOXICATION APIOLIQUE

PAR

André PATOIR et **Gérard PATOIR**
Médecin des hôpitaux — Interne des hôpitaux
de Lille.

L'apiol, ou camphre du persil, est employé depuis longtemps comme emménagogue. Il suscita des travaux déjà anciens, puis fut supprimé du Codex en 1920. Mais depuis quelques années des publications ont attiré l'attention sur les lésions qu'il pouvait causer lorsqu'il était pris d'une façon abusive. En effet, si ce corps ne jouissait plus de la faveur des médecins pour son rôle trop problématique d'emménagogue, il continuait à garder celle du public au même titre que l'armoise comme abortif. Cette faveur n'a cessé de croître, les doses utilisées n'ont cessé d'augmenter, délivrées sans difficulté par les pharmaciens, et plusieurs cas d'intoxication mortelle ont été observés.

L'apiol a été extrait en 1849 des semences de persil par Joret et Homolle. C'est un liquide oléagineux, jaune ambré, de saveur âcre, d'une odeur tenace qui rappelle celle de la graine de persil, — mais le corps isolé était mal défini et complexe.

Il contient :

1° *L'apiol cristallisé*, produit de composition

définie qui cristallise en paillettes blanches mais qu'on ne peut tirer que du persil allemand ;

2° La *myristicine*, cristallisable elle aussi et d'action analogue au précédent ;

3° Un terpène ;

4° Une huile fixe ;

5° Une matière grasse appelée aussi beurre de persil et d'où on tire l'apiine.

Actuellement on trouve dans le commerce trois présentations de l'apiol :

1° L'*apiol distillé* : essence de fruits de persil, peu utilisé ;

2° L'*apiol vert*, extrait alcoolique de semences de persil qui contient, outre l'essence, de la chlorophylle, des matières grasses et cireuses, de la résine et qui est presque toujours *souillé*. On y met en évidence de l'éther ortho-crésyl-phosphorique ;

3° L'*apiol cristallisé*.

L'action et le mode d'action de ce corps sont aussi mal connus que sa composition.

La majorité des traités de thérapeutique s'accordait à lui trouver un pouvoir toxique à peu près nul, et un rôle emménagogue fondé sur des phénomènes congestifs constatés au niveau des organes génitaux et même de la moelle dorso-lombaire (Lutz et Oudin). On avait décrit également une excitation cérébrale pouvant aller, à des doses élevées (4 à 6 grammes), jusqu'aux vertiges et même à une ivresse semblable à celle que donne le haschich.

Cependant des observations d'intoxications légères avaient été suivies bien avant la guerre et avaient même été l'occasion de travaux expérimentaux (Patein, Brissemoret et Chevalier, Lutz et Oudin). Ils concluaient à la possibilité de lésions hépatiques et rénales, ce qu'avaient déjà vu Kobert et Lewin.

Quelques publications éparses avaient encore paru, mais ce n'est que depuis quelques années que l'attention a été de nouveau attirée sur ce produit à l'occasion de deux manifestations très différentes, d'une part l'apparition de polynévrites, d'autre part l'observation de plusieurs cas d'hépato-néphrites mortelles. Alors que la seconde est due à l'apiol lui-même, nous le montrerons, la première n'est nullement provoquée par lui.

En effet, aucun cas de *polynévrite* n'était survenu avant ces dernières années au cours ou après l'ingestion d'apiol.

Puis, brusquement, on en signale, d'abord en pays germaniques, puis en France. Elles ont été tout d'abord attribuées à l'apiol ; depuis, des recherches expérimentales semblent démonter que le véritable agent est un éther tri-ortho-crésyl-phosphoré.

En effet, une véritable épidémie de polynévrite fut enregistrée aux États-Unis, chez des sujets qui avaient ingéré une boisson alcoolique, le *jamaïca ginger*, qui contient ce corps.

Le phosphate de créosote utilisé dans les affections pulmonaires à la fin du siècle dernier avait, lui aussi, causé des polynévrites (Lorot, *Thèse Paris*, 1899).

Or les observations de polynévrites dites apioliques reproduisent exactement le tableau clinique des deux éventualités précédentes.

Il était naturel de rapprocher ces faits et de chercher si l'apiol ne contenait pas une impureté responsable de ces troubles. Et ceci d'autant plus que jamais l'ingestion d'apiol ne s'était accompagnée de phénomènes semblables.

Ce sont les travaux de Smith, Lillie et Elvove, de Ter Braak et Carillo, de Van Itallie et ses élèves, de Roger, de Reuter, qui établirent d'une façon définitive et la présence de l'éther tri-ortho-crésyl-phosphoré dans certains apiols et les caractéristiques de la polynévrite qui en dépendait.

Au point de vue anatomique, on trouve dans tous les cas les mêmes lésions : c'est avant tout une dégénérescence des gaines myéliniques des nerfs périphériques dont l'aspect se rapproche de la névrite périaxile de Gombault. Les cellules de la moelle sont rarement et peu touchées.

La même analogie existe au point de vue clinique. Les premiers signes apparaissent après un délai variable, mais qui est en moyenne d'une dizaine de jours. La dose ingérée semble n'avoir que peu d'influence, et sur la date d'apparition du début et sur la gravité des symptômes.

L'affection débute insidieusement. Ce sont d'abord des symptômes légers d'intoxication : gastralgie, gastro-entérite, auxquels s'ajoute peu à peu une faiblesse progressive des membres inférieurs. En même temps le malade ressent à ce niveau des picotements, des douleurs, une sensation de pesanteur.

C'est toujours sur les membres inférieurs et par les extrémités que débute la polynévrite dite apiolique.

Aux membres inférieurs, la paralysie est complète au niveau du pied qui tombe, incapable d'un mouvement. Mais rarement les muscles de la cuisse sont atteints. La marche est très gênée, se fait en stoppant.

Le réflexe achilléen est aboli, le rotulien conservé.

Une semaine après, les petits muscles de la

main sont touchés, généralement seuls. La racine est toujours indemne. Ce sont les muscles innervés par le cubital et le médian qui sont atteints, et il n'y a pas de troubles de la sensibilité.

Ces lésions sont bilatérales et d'intensité égale. L'atrophie musculaire est assez marquée et il n'existe pas de troubles de la sensibilité ou des sphincters.

Les lésions s'accentuent durant deux semaines environ, puis restent très longtemps stationnaires. Elles ne commencent à régresser qu'au bout de six mois environ. Cette régression dure pendant près de deux ans et se termine souvent par le retour à la normale.

Quoi qu'il en soit, c'est à tort que l'on emploie le vocable de polynévrite apiolique. L'apiol ne sert ici que de support à l'agent toxique. Il n'a aucun rôle dans la genèse de la polynévrite ; sa seule toxicité, ainsi que nous allons le montrer, réside dans les lésions hépatiques et rénales qu'il occasionne. Il est inutile de l'enrichir, elle suffit déjà à le mettre à l'index.

Nous ne voudrions pas quitter ce chapitre sans attirer l'attention sur une publication récente de Flandin, Nacht et Bernard qui ont observé au cours d'une intoxication par l'apiol pur des manifestations montrant l'atteinte du système nerveux central : vertige, état ébrieux, puis coma avec convulsions : agitation, contracture, amnésie.

L'action ébrieuse et convulsivante de l'apiol était connue depuis longtemps et citée dans les principaux traités de pharmacologie. On avait noté également l'action congestivante de l'apiol sur les principaux parenchymes et en particulier sur le système nerveux.

Quelques auteurs admettaient même que le rôle emménagogue de l'apiol était dû à son action sur le système nerveux central ou sur le centre génito-spinal de la moelle.

L'intensité des phénomènes observés tient à la dose ingérée : 8 grammes en trois heures.

Nous n'avons personnellement jamais observé de phénomènes analogues sur nos animaux, quelque dose que nous ayons employée (nous n'avons jamais dépassé 3 grammes pour un lapin de 2 kilogrammes). Les dosages d'apiol que nous avons fait effectuer sur le système nerveux ne nous ont jamais montré non plus la présence de ce corps. Nous pensons donc que cette excitation du système nerveux central est surtout due à des troubles circulatoires en relation probable avec les lésions parenchymateuses.

Ce sont celles-ci qui dominent le tableau clinique de l'intoxication apiolique — ce sont avant tout des *lésions hépatiques et rénales.*

Soupçonnées et observées sous des formes légères avant la guerre, elles ne se sont traduites en clinique sous leur aspect le plus grave que depuis quelques années.

Cette recrudescence des accidents semble tenir à la vulgarisation du produit et à sa consommation non contrôlée à des doses excessives.

L'ingestion d'apiol a une action nocive sur les parenchymes hépatique et rénal ; mais cette action peut se manifester différemment selon l'intensité des phénomènes.

Lorsque la dose ingérée est assez légère, on se trouve en clinique devant un syndrome fruste ; il se traduit par des signes rénaux ou hépatiques qui surviennent peu de temps après l'absorption du toxique. Dans le premier cas on assiste à une albuminurie de peu d'importance, souvent très passagère. A un degré plus marqué peut survenir une hématurie d'ailleurs sans gravité, elle aussi, et qui disparaît dès que la cause est supprimée.

Au niveau du foie, les symptômes sont souvent plus nets. Ils sont, en tout cas, plus facilement décelables. Ce sont des signes de déficience hépatique : un ictère plus ou moins marqué qu'accompagnent de la diarrhée et des vomissements. Le foie est douloureux. Des éruptions peuvent survenir, le plus souvent urticariennes. En voici un cas typique :

Mme V..., âgé de quarante-six ans, vient nous consulter pour une éruption très prurigineuse, survenue il y a huit à dix jours. A l'examen, elle présente une dermatose suintante, de type eczématiforme, répandue sur tout le corps, mais prédominante dans les régions des plis. Son aspect général est celui d'une obèse modérée, pléthorique, avec des signes légers de défaillance myocardique. Rien à signaler du point de vue nerveux, pulmonaire, urinaire. Par contre il existe un ictère très net avec hépatomégalie indolore (débord de trois travers de doigt sans altérations de forme ni de consistance).

Un interrogatoire serré nous apprend qu'ayant présenté un retard de règles de quinze jours, et considérant à son âge une grossesse comme une catastrophe, elle a absorbé en sept à huit jours 2 grammes à 2gr,50 d'apiol. A noter un degré marqué d'imprégnation éthylique qui a sans doute secondé l'action de l'apiol.

Les phénomènes cèdent en dix jours à une thérapeutique banale.

Ces accidents sont bénins et disparaissent dès que la médication est suspendue. Mais souvent ils passent inaperçus ; ou d'emblée la dose très forte lèse gravement les parenchymes. On observe alors l'hépato-néphrite apiolique.

Les lésions se traduisent parfois par une hématurie, une albuminurie massive, mais le plus sou-

vent c'est l'ictère et l'anurie qui attirent l'attention.

L'état général est rapidement et fortement touché. Le malade perçoit des sensations de vertige, présente un état confusionnel quelquefois très marqué, et tombe rapidement dans le coma. Des vomissements, une diarrhée profuse complètent le tableau. Le taux d'urée est très augmenté.

L'état s'aggrave progressivement et en quelques jours l'évolution se fait sans rémission vers la mort.

L'avortement, conséquence de l'intoxication, se produit dans les premiers jours et assombrit encore le pronostic. Il ne survient que comme épiphénomène au cours des accidents toxiques qu'a déclenchés le poison. On observe, au cours des intoxications graves et des grandes pyrexies, des faits analogues.

La destruction des parenchymes est trop prononcée, trop rapidement établie pour qu'un traitement médical, voire même chirurgical, puisse être actif. La guérison de telles lésions n'est guère possible.

Il est difficile de soupçonner l'origine de cette intoxication, il est plus difficile encore de la prouver.

A titre d'exemple, citons l'observation d'une femme de vingt-sept ans que nous avons eu l'occasion d'examiner. Cette femme, déjà mère de famille, vient d'avorter au milieu de phénomènes alarmants qui ont décidé son transfert à l'hôpital. En dehors de l'attitude suspecte et réticente de l'entourage, on ne recueille aucun renseignement. A son entrée, elle est dans la confusion mentale absolue, avec bouffées délirantes et carphologie. Le facies est terreux, les yeux excavés, la langue desséchée. Il existe un subictère, une oligurie marquée avec hématurie et albuminurie. La deshydratation est intense.

A l'examen, la sphère génitale n'offre plus rien à considérer, tout y est rentré dans l'ordre : utérus et annexes normaux, pas de pertes sanglantes ni puriformes. Le foie est gros, mou, apparemment douloureux. La rate n'est pas percutable. Le pouls est dépressible, irrégulier, les bruits du cœur lointains et voilés. Les réflexes sont d'abord vifs, puis abolis.

Il existe enfin un plateau thermique constant, à 39°, 39°,5 et un érythème rouge vif, à tracé polycyclique, siégeant électivement à la paume des mains et à la plante des pieds.

L'état s'aggrave rapidement et, malgré une réhydratation active et des tonicardiaques, la malade meurt en quarante-huit heures.

A l'autopsie, on découvre des lésions extrêmement nettes d'hépato-néphrite. La zone génitale paraît intacte. Le cœur est flasque, les poumons congestifs. L'examen du système nerveux n'y révèle aucune anomalie.

La recherche chimique de l'apiol, entreprise par M. Payen, est nettement positive dans les viscères. Entre temps, une hémoculture n'a pas poussé.

La clinique, en effet, ne fournit que des probabilités. La coïncidence d'une grossesse ou d'un avortement récent, le milieu social, l'évolution clinique en deux temps, le tableau d'hépato-néphrite à prédominance d'anurie ou d'ictère grave ne sont que des présomptions dont la valeur relative est bien difficile à établir. Qu'en médecine interne et qu'en médecine légale elles soient un précieux indice d'orientation, elles n'y sont pas démonstratives et bien moins encore en pathologie expérimentale. Il existe en effet, au cours de la grossesse et de l'avortement, des tableaux cliniques qui peuvent se modeler et se calquer plus ou moins grossièrement sur celui de l'intoxication apiolique.

La difficulté du diagnostic est encore augmentée par l'impossibilité habituelle de faire avouer à la malade ou à son entourage l'ingestion d'un abortif et sa nature.

Dans ces conditions, les cas publiés d'hépato-néphrite apiolique restent rares, et ceci d'autant plus qu'on n'avait guère cherché de témoignage anatomique ou chimique.

Il est presque impossible d'énumérer et de décrire toutes les éventualités possibles. Les grandes pyrexies présentent des localisations électives, des éruptions plus ou moins pathognomoniques, une évolution progressive et cyclique ; ceci joint à l'hémoculture, à l'examen du liquide céphalo-rachidien, permet en général d'éliminer les fièvres typho-paratyphiques, les méningococcies, les septicémies banales à streptocoques ou à staphylocoques. Classons à part une septicémie de type spécial, étudiée assez récemment dans le post-abortum, et due au perfringens. Elle réalise un tableau dramatique et brutal d'hépato-néphrite. avec ictère bronzé. L'hémoculture, de technique malaisée, révèle la présence du germe en cause. L'évolution se fait rapidement vers la mort. Ce type de septicémie suppose un état général antérieur très touché et on peut se demander si dans certains cas une intoxication préalable n'avait pas fait le lit de l'infection, hypothèse séduisante mais qui reste à vérifier.

Le colibacille lui-même, dont la virulence s'exalte au cours de la grossesse, peut créer des syndromes voisins, mais plus insidieux dans leur apparence, plus fréquemment curables.

Enfin, l'intoxication gravidique elle-même peut évoluer sous le masque d'une hépato-néphrite à évolution rapide et grave. Néanmoins elle est généralement plus tardive au cours de la grossesse, dont elle est souvent une complication quasi terminale.

L'examen microscopique manque dans la plupart des observations, en raison de l'altération cadavérique. Les expériences sur des animaux sont peu nombreuses, souvent incomplètes, les doses mal étudiées sont presque toujours trop fortes, la voie d'apport du toxique est aussi rarement buccale.

Le plus souvent les lésions hépatiques ou rénales sont simplement signalées, les recherches ayant été orientées sur un autre point : système nerveux ou appareil génital. Enfin, aucun examen de laboratoire n'a vérifié la qualité des apiols utilisés.

Nous avons cherché, en expérimentant, à éviter ces obstacles.

Nous avons intoxiqué des lapins en leur faisant ingérer l'apiol à l'aide d'une sonde gastrique. Nous nous sommes servi d'apiol vert et d'apiol cristallisé. Les doses ont été très variables — de 2 grammes à 20 grammes — ainsi que la durée d'expérimentation : de six jours à deux mois.

Nous avons obtenu toujours, mais à des degrés variables, les mêmes lésions.

L'examen macroscopique montre dans tous les cas un foie très augmenté de volume, de teinte jaune pâle, friable, des reins ne présentant qu'un aspect congestif.

L'étude des coupes montre un *parenchyme hépatique* fortement dégénéré.

Les cellules sont plus ou moins détruites. Les noyaux sont hyperchromatophiles, parfois en pycnose.

Les limites cellulaires ont en certains points disparu. Le protoplasme a pris un aspect granuleux. Ces altérations sont du type de la dégénérescence graisseuse, comme en témoignent les colorations électives au Soudan III et au bleu-ciel. Les espaces de Kierner sont très bien conservés et la morphologie du lobule est peu touchée.

Les lésions occupent tout le parenchyme hépatique, mais certaines régions sont plus altérées, d'aspect nécrotique.

Au niveau du rein, les lésions sont presque aussi marquées. Le glomérule est rétracté, infiltré de cellules rondes. La cavité capsulaire est encombrée d'éléments cellulaires plus ou moins désagrégés. La capsule est peu épaissie, mais flétrie.

Les tubes sécrétoires sont dilatés. Les cellules mal colorées ont un protoplasme trouble, parfois vacuolaire. L'épithélium est desquamé et les cellules ramassées au centre de la cavité tubulaire. Les tubes contiennent des cellules en voie d'élimination.

Au niveau des autres organes et en particulier du système nerveux, nous n'avons pu relever aucune lésion.

Nous avons vérifié d'autre part la présence d'apiol dans ces deux parenchymes par la méthode suivante (mise au point de celle déjà décrite par Payen) (1) :

Les viscères sont traités par la méthode de Hass et l'on opère sur l'éther acide. L'apiol qui s'y trouve est oxydé avec certaines précautions par l'acide nitrique. On obtient de l'acide oxalique, qui, précipité à l'état d'oxalate de chaux, permet la mise en évidence certaine de l'apiol. Le dosage manganimétrique ne donne pas concordance molécule à molécule entre le poids d'apiol et celui d'acide oxalique, ce qui rend le dosage approximatif.

Cependant, pour tous les lapins que nous avons intoxiqués par l'apiol, nous avons mis en évidence dans les viscères et aussi dans l'urine le toxique absorbé.

Un autre point intéressant était de savoir si les phénomènes pathologiques observés étaient bien dus à l'apiol ou à des falsifications. Suivant les procédés de Van Itallie nous nous sommes assurés que notre apiol cristallisé était bien pur et que d'autre part l'apiol vert était chargé de triortho-crésyl-phosphates.

La méthode est la suivante :

Si on calcine le produit à essayer avec un mélange de carbonate de soude et de nitrate de soude, on peut ensuite mettre en évidence dans les cendres l'existence de l'acide phosphorique au moyen du réactif nitro-molybdique, s'il existait au préalable dans ce mélange l'ester de l'acide phosphorique.

Il est inutile de faire d'autres recherches de cet ester toxique, dit Van Itallie.

On peut aussi quantitativement déterminer la proportion de l'ester de l'acide crésyl-phosphorique en saponifiant l'ester et en distillant ensuite dans un courant de vapeur d'eau avec une solution étendue d'acide sulfurique. On met en évidence le crésol dans le distillat par l'odeur, par le trouble en présence d'eau bromée, la coloration violette avec le chlore ferrique et toute autre réaction des phénols.

Par ces méthodes, notre produit cristallisé, qui répondait exactement aux propriétés physiques

(1) *Congrès de médecine légale*, Lille, 1934.

de l'apiol, a été vérifié. Il était absolument pur. L'apiol vert, au contraire, contenait des tri-ortho-crésyl-phosphates.

Les lésions analogues que nous avons observées sont cependant communes aux deux produits employés et la vérification chimique nous permet d'affirmer qu'elles sont dues à l'apiol lui-même.

Nous sommes ici en parfait accord avec les faits observés par Flandin, Nacht et Bernard, dont la malade, à côté des troubles nerveux, dont nous avons parlé, présentait des lésions hépatiques et rénales.

L'apiol qu'elle avait ingéré fut reconnu parfaitement pur.

Et nous voyons que, contrairement à ce qu'avance Fournet dans sa thèse, il n'est nul besoin d'impuretés phosphorées pour expliquer la genèse de ces lésions.

Cependant le parallélisme entre les doses employées, leur répartition dans le temps et les effets toxiques nous a semblé extrêmement variable.

Il existe donc pour l'apiol comme pour beaucoup d'autres poisons une marge de toxicité fort étendue. Celle-ci est étroitement dépendante de la tolérance individuelle et doit être fortement diminuée chez tous les sujets qui présentent, par suite d'une intoxication exogène ou endogène préexistante, une déficience hépatique ou rénale.

C'est ainsi que chez une femme enceinte dont le foie et les reins sont déjà altérés par les toxines gravidiques, l'apport toxique que constitue l'apiol, si faible soit-il, suffit à provoquer des accidents graves.

Il paraît fort probable également que le rôle abortif de l'apiol n'est fonction que de son action toxique. L'apiol ne produit l'avortement que, comme beaucoup d'autres toxiques, plomb ou autres, par l'intermédiaire des lésions rénales et hépatiques.

Il résulte de cette étude que l'apiol n'est pas à l'origine des polynévrites observées après son ingestion — celles-ci sont dues à l'ester tri-ortho-crésyl-phosphorique qui le souille depuis quelques années. Mais l'apiol est responsable des lésions rénales et hépatiques que l'on peut observer ; qu'elles soient légères ou graves, elles n'en commandent pas moins des mesures efficaces..

Il est en effet peu compréhensible qu'une femme dont le dessein ne trompe personne puisse se procurer en quantité voulue et sans contrôle médical un produit qui s'avère à l'expérience dangereux.

Nous ne sommes pas les premiers à insister sur ce point, et il est temps que l'on prenne des mesures effectives à la fois contre la falsification de ce produit et en vue de la limitation d'une vente qui favorise les tendances anticonceptionnelles et laisse courir aux femmes qui utilisent ce médicament un danger qu'elles ignorent (1).

UNE EXPERTISE DE TACHES DE SANG MICRO-RÉACTIONS ET RECHERCHE DES AGGLUTINOGÈNES A ET B

PAR

le Dr C. SIMONIN
(de Strasbourg)

Les micro-réactions, les micro-dosages sont à la mode : biochimistes, physiologistes, toxicologues s'efforcent de perfectionner les appareils et les techniques pour pouvoir déceler, analyser et même doser des quantités presque infinitésimales de produits.

Les médecins légistes, de même que les experts criminalistes, qui sont appelés le plus souvent à opérer sur des traces minuscules, doivent également s'ingénier à utiliser les micro-réactions.

C'est à propos de l'examen des taches de sang qu'elles peuvent rendre de grands services.

Nous rapportons ci-dessous une expertise récente où nous nous sommes appliqué à réduire au minimum les prélèvements nécessaires aux réactions d'identification du sang.

Cette expertise présente un autre intérêt : elle nous a procuré l'occasion de rechercher les caractères individuels d'une tache de sang, en appliquant les méthodes les plus modernes que nous avons combinées et modifiées pour les besoins de la cause et dont nous indiquons les détails d'exécution.

Dans cette affaire, l'accusé, sans nier le témoignage qui pesait sur lui, prétendait s'être trouvé en état d'ivresse et ne se souvenir de rien : il était donc capital de faire la preuve que ses vêtements étaient tachés de sang humain du même type sanguin que celui de la victime.

A. — Identification des taches de sang.

Pour identifier ces taches, nous employons des

(1) Travail de l'Institut de médecine légale et de médecine sociale et du Laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine de Lille.

micro-réactions afin d'utiliser au minimum le matériel sanguin dont nous disposons.

Les **micro-réactions de probabilité** consistent à prélever quelques fibres de chaque tache, à les effilocher dans un verre de montre et à faire tomber quelques parcelles ainsi obtenues sur un papier buvard imprégné, soit de réactif de Meyer, soit de réactif au leuco-vert malachite.

Après addition d'une goutte d'eau oxygénée, nous voyons apparaître, au centre, des traînées rouges ou vertes ayant pour sommet les particules déposées sur le papier.

Suivie avec une loupe, la réaction est typique : seules les poussières formées de sang sont le point de départ d'une traînée rouge ou verte. Les épreuves témoins ne donnent rien.

Toutes les taches prélevées sur les vêtements de B... répondent positivement à cette première épreuve.

De même, deux petites croûtelettes provenant de la main de B... sont utilisées de la même manière avec succès.

Nous procédons ensuite à la recherche des cristaux d'hémine par la mise en œuvre d'une autre micro-réaction, grâce à l'emploi du réactif de Gabriel Bertrand.

Deux gouttes de ce réactif sont déposées sur une lame de verre. On y ajoute quelques filaments effilochés provenant de la tache.

Après avoir recouvert d'une lamelle, nous chauffons doucement au-dessus de la flamme veilleuse d'un bec Bunsen en commençant par la périphérie de la préparation. Dès que nous constatons, à la loupe, que les filaments ou les grains plongés dans le réactif ont pris une teinte grise, nous examinons la préparation au microscope : les cristaux d'hémine apparaissent alors, soit en îlots séparés, soit dans les mailles des filaments.

Cette micro-réaction est positive avec toutes les taches explorées, c'est-à-dire celles du paletot portant les numéros 4, 6, 11, 12, 2, 9, 10 et aussi avec la tache n° 1 de la chemise.

Nous obtenons également une micro-réaction très démonstrative avec quelques particules infimes provenant de la main.

B. — Recherches de l'origine humaine du sang.

Nous employons la méthode classique du sérum précipitant. Celui dont nous disposons a été préparé au cours des dernières semaines. Sa spécificité a été éprouvée, et la limite de son activité est de 1/10 000. A ce taux de dilution la réaction est visible en dix minutes.

La réaction est pratiquée sur le liquide de macération de la tache n° 4 dans l'eau physiologique. Pour la centrifugation, nous plaçons la tache et son support dans un petit panier improvisé, en toile de laiton, introduit et maintenu à mi-hauteur du tube à centrifugation.

Par comparaison avec la teinte de solutions témoins, nous diluons le liquide limpide de macération de façon à obtenir une dilution approximative de 1/100, 1/300, 1/500 et 1/1 000 (1).

$0^{cc},9$ de chacune de ces dilutions est mise en contact avec $0^{cc},1$ de sérum précipitant dans les tubes appropriés.

Nous enregistrons les résultats suivants :

	DILUTIONS.			
	1/100	1/300	1/500	1/1 000
Tache n° 4	Résultats peu lisibles à cause de la coloration du liquide.	+ en 1 minute.	+ en 3 minutes.	+ en 3 minutes.
Tache n° 2		+ instantané.	+ en 2 minutes.	+ en 3 minutes.
Tache n° 12		+ en 2 minutes.	+ en 3 minutes.	+ en 3 minutes.
Macération du support non taché ...	0	0	0	0

Ce qui reste des croûtelettes prélevées sur la main est dissous dans $0^{cc},5$ d'eau distillée. La teinte obtenue se rapproche de celle d'une dilution de sang à 1 p. 1 000. L'anneau caractéristique commence à être visible après cinq minutes : la réaction est nettement positive.

(1) Comme le liquide de macération d'une tache de sang a le plus souvent une teinte légèrement brunâtre du fait de la transformation d'une partie de l'hémoglobine en hématine, nos solutions-témoins, conservées dans de petits tubes scellés, ont été préparées en partant de volumes connus ($0^{cc},1$) de sang utilisé à l'état sec après exposition à l'air pendant quelque temps. Lorsque le support est coloré, nous préparons les solutions-témoins de sang avec le liquide de macération de quelques centimètres carrés de ce support non taché.

C. — Recherche des caractères individuels du sang de la tache n° 4.

Le but de cette dernière analyse est de rechercher, dans le sang des taches, la présence des agglutinogènes A et B, provenant des globules rouges. Cette recherche ne peut se faire qu'indirectement par le procédé de l'*absorption quantitative des iso-hémo-agglutinines*, puisque les hématies des taches sont détruites : l'épreuve directe de l'agglutination est donc impossible.

a. **Recherche de l'agglutinogène A.** — Nous disposons pour cette analyse d'un sérum III α que nous titrons par la dilution habituelle à la puissance 2 : chaque tube à réaction contient $0^{cc},5$ de sérum physiologique puis, dans le tube n° 1, nous ajoutons $0^{cc},5$ de sérum III α. Ensuite, $0^{cc},5$ de ce mélange est porté dans le tube n° 2, duquel est prélevé le même volume $0^{cc},5$ pour le verser dans le tube n° 3, etc.

Les dilutions obtenues vont donc de 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32..., à 1/2 048.

Chaque tube reçoit alors une goutte de suspension d'hématies fraîches II A, dont la dilution est de 1/4.

Après une heure de contact, nous centrifugeons à 2 000 tours pendant cinquante secondes (première vitesse de la centrifugeuse Jouan), comme dans la méthode de Schiff. Une centrifugation plus longue tasse les hématies, ce qui gêne la lecture.

Pour la lecture, nous agitons doucement les tubes et nous notons que le taux du pouvoir agglutinant limite de notre sérum est de 1/32.

La tache n° 4 et son support sont mis à macérer pendant douze heures dans 1 centimètre cube d'eau salée à 2 p. 1 000. Par centrifugation, en utilisant comme précédemment le petit panier en fil de laiton qui retient le support à mi-hauteur du tube, nous obtenons un liquide rouge que nous diluons par comparaison avec des tubes témoins jusqu'à ce que la teinte se rapproche de celle d'une solution de sang à 1/10.

Dès lors, nous pouvons entreprendre l'absorption quantitative de l'iso-agglutinine III α par le liquide de macération.

A cet effet, nous ajoutons à $0^{cc},5$ de sérum III α, deux gouttes de liquide de macération (soit 1/20 de centimètre cube). Deux tubes sont ainsi préparés.

Après deux heures de contact, nous titrons le sérum par des dilutions à la puissance 2 et après centrifugation (comme plus haut), nous observons alors que le taux d'activité de ce sérum III α ne dépasse pas 1/4 : il y a donc eu absorption d'une certaine quantité d'agglutinine III α.

Dans le tube où nous avions fait tomber VI gouttes de liquide de macération, l'absorption a été complète, car les hématies ne se sont pas agglutinées.

Cette absorption n'est pas due au support, car une réaction témoin avec le liquide de macération de drap non taché est restée sans action sur l'activité du sérum étalon.

Par conséquent, l'absorption de l'iso-agglutinine III α ne peut s'expliquer que par la présence dans le sang de la tache n° 4 du facteur agglutinogène A qui a fixé cette agglutinine.

b. **Recherche de l'agglutinogène B.** — Nous procédons aux mêmes opérations que plus haut, avec cette différence que les réactifs sont représentés par du sérum II β et des hématies B.

Le titrage de ce sérum est également effectué sur des dilutions à la puissance 2 avec addition dans chaque tube de I goutte de suspension d'hématies III B, diluée à 1/4.

Après centrifugation, on constate que le taux limite d'agglutination est atteint avec une dilution de 1/32.

Les essais d'absorption quantitative de l'agglutinine B sont pratiqués sur $0^{cc},5$ de sérum II β auquel nous ajoutons, dans un tube, I goutte de la macération de la tache n° 4 diluée à 1/10 et, dans un autre tube, II gouttes de ce même liquide.

Le titrage fait après deux heures de contact montre que le sérum II β n'a rien perdu de son pouvoir agglutinant dont le taux limite est resté 1/32 dans les deux tubes.

Il faut en conclure que le sang de la tache n° 4 ne contient aucune trace d'agglutinogène B qui, on le sait, résiste à la dessiccation et à la putréfaction.

D. — Recherche des caractères sanguins de la victime.

L'échantillon de sang de la victime qui nous a été remis se trouve laqué par la putréfaction. Ici encore, l'épreuve directe de l'iso-agglutination n'est pas possible.

Nous nous adressons encore à la technique de Hirzfeld et Amzel : absorption quantitative de dilutions décroissantes d'iso-agglutinines (sérum II β et sérum III α) par une quantité fixe de sang à analyser.

a. **Recherche de l'agglutinogène A.** — Notre sérum III α est déjà titré : nous savons que la dilution limite de son activité est de 1/32.

Nous préparons trois séries de six tubes avec

$0^{cc},5$ de sérum α dilué à la puissance 2 (1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32).

Le tube n° 1 contient $0^{cc},5$ de sérum III α pur, non dilué.

Chqùe tube de la première série reçoit alors I goutte du sang de la victime dilué à 1/10 et chaque tube de la deuxième série III gouttes de ce même sang.

Pour la troisième série, le sang est remplacé par III gouttes de sérum physiologique.

Après un contact de deux heures, nous titrons l'activité restante du sérum III α en ajoutant dans chaque tube I goutte d'une émulsion d'hématies II A, diluée au 1/4, et en centrifugeant comme précédemment. Il va sans dire que les hématies servant à ces réactions proviennent du même individu (1).

Le phénomène de l'iso-agglutination se produit seulement dans les tubes n° 1 et n° 2 de la première série et dans le tube n° 1 (sérum pur) de la deuxième série.

Il y a donc eu déplacement pour la première série, de 1/32 à 1/2, du taux limite d'activité du sérum, et de 1/32 à 1 pour la deuxième série.

Par conséquent, le sang de la victime contient le facteur agglutinogène A puisqu'il a partiellement inhibé le pouvoir agglutinant de III α dans les conditions expérimentales.

b. **Recherche de l'agglutinogène B.** — Deux séries de six tubes reçoivent $0^{cc},5$ de sérum β dilué à la puissance 2 (1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 et 1/32) plus I goutte de sang de la victime, dilué à 1/10, pour la première série, et II gouttes pour la seconde.

Deux heures plus tard, le titrage du sérum ne montre aucune modification de son activité (taux limite 1/32).

Ici encore, par conséquent, de l'absence d'absorption de l'agglutinine β, il faut conclure à l'absence de l'agglutonogène B dans le sang de la victime.

Conclusions.

De ces diverses analyses, on peut conclure.

1° Que la vareuse de B... porte des taches de sang humain dont le plus grand nombre sont réparties dans le dos ; d'autres siègent sur le devant, dans la région des pointes inférieures et même du côté de la doublure, derrière la première boutonnière ;

(1) Nous nous procurons très facilement les globules rouges nécessaires à ces réactions par simple piqûre du doigt ou du lobule de l'oreille d'un individu II A ou III B.

2° Les épreuves spéciales auxquelles a été soumise la tache n° 4, prélevée dans le dos de la vareuse, indiquent que le sang contient l'agglutinogène A, tandis que l'agglutinogène B fait défaut. Le sang de cette tache appartenait donc à un individu du groupe II A.

3° La recherche des caractères individuels du sang de la victime montre également l'existence de l'agglutinogène A et l'absence de l'agglutinogène B : le groupe sanguin de la victime était donc II A.

4° Ainsi, il est établi que le sang de la tache n° 4 de la vareuse de B... possède les mêmes caractères sanguins que le sang de la victime (2).

5° Les particules prélevées sur la main de B... étaient constituées par des parcelles de sang humain.

***

Les résultats de cette expertise ont donc été obtenus en partant d'une seule tache (tache n° 4), représentant au maximum III gouttes de sang.

D'autre part, les rares particules poussiéreuses prélevées sous les ongles et sur la main de l'accusé ont été suffisantes pour effectuer les réactions d'identification du sang et de l'origine humaine de ce sang.

Pour l'expertise des taches de sang, la médecine légale dispose donc bien de micro-réactions dont la technique, plus minutieuse que compliquée, se perfectionne de jour en jour.

(2) Le magistrat instructeur n'a pas jugé nécessaire de faire procéder à la détermination du groupe sanguin de l'inculpé.

MALADIES PROFESSIONNELLES ET LOI DU 25 OCTOBRE 1919

PAR MM.

Louis DESCLAUX Médecin-légiste près le tribunal de Nantes, vice-président du Conseil départemental d'hygiène.

et

Marc DUBOST Docteur en droit, vice-président du tribunal civil de Nantes.

Il est intéressant de noter au cours de l'évolution de la jurisprudence que certaines lois sociales sont modifiées par l'expérience médicale, à tel point qu'un raisonnement juridique peut, après de nouveaux arrêts, être amené à suivre la clinique (1).

En présence d'un malade atteint d'une affection dont la cause n'est pas certaine, le médecin, après avoir diagnostiqué l'affection, doit en discuter l'origine.

On sait en effet souvent combien il faut s'efforcer d'être prudent. On peut être amené après un examen fouillé à écarter une origine qui paraît de prime abord s'imposer.

C'est le raisonnement que l'un d'entre nous s'est efforcé de suivre au cours d'expertises ; il n'a cependant pas toujours pu en faire état dans ses conclusions. A ce sujet nous nous permettons de citer l'expertise d'un ouvrier manipulant des composés plombiques, qui présenta des signes de néphrite chronique.

Il s'agit d'un ouvrier F..., âgé de cinquante-quatre ans, manœuvre aux usines de Pontgibault depuis mars 1922. Il y faisait des coulées de plomb.

Lors de l'expertise, le 7 mars 1934, il se plaignait de troubles nerveux : céphalée, crampes musculaires, asthénie surtout, et de troubles digestifs. Il insistait sur des rachialgies, de l'oppression et une oligurie transitoire.

Cependant, le taux journalier de ses urines était en moyenne de deux litres. L'examen de ces urines les montrait limpides, albumineuses ($0^{gr},40$ par litre) avec présence de cylindres granuleux et faible concentration uréique ($6^{gr},14$ par litre).

Le taux de l'urée sanguine était de $0^{gr},33$, celui du cholestérol de $2^{gr},87$. Il y avait $5^{gr},38$ de chlorures par litre de sérum sanguin.

L'examen du malade montrait en outre une atteinte marquée de l'appareil cardio-vasculaire : on pouvait en effet constater une hypertrophie ventriculaire gauche et une aortite marquée par un éclat diastolique perceptible à l'orifice aortique, s'accompagnant d'un souffle systolique au même niveau. Cependant, le rythme cardiaque était normal.

La tension artérielle au Vaquez était élevée (17-11), traduisant une légère défaillance myocardique. Les temporales et les radiales étaient moniliformes et indurées, témoignant de la sclérose artérielle généralisée.

De cet examen, il semblait résulter que F... était atteint d'une néphrite chronique albumineuse et hypertensive.

Il importait de préciser la cause de cette néphrite. Or, étant donnée l'anamnèse, le saturnisme devait être incriminé, d'autant plus qu'en juin 1922, le sujet avait souffert pour la première fois de coliques de plomb qui s'étaient ultérieurement répétées.

D'autre part, il présentait des stigmates particulièrement nets d'intoxication saturnine : un liséré de Burton, avec gencives fongueuses et hypertrophie des parotides.

Il existait une diminution notable de la force des muscles extenseurs de la main.

Un examen hématologique pratiqué par M. le professeur Ballet donnait les résultats suivants :

Hémoglobine (hémoglobinimètre de Sahli) ..	90 p. 100.
Globules rouges....	4 580 000
Globules blancs	4 800
Pourcentage :	
Lymphocytes (et moyens monos)..........	24 p. 100
Monocytes	8 —
Polynucléaires neutrophiles	67 —
Polynucléaires éosinophiles......	1 —

la réaction de Bordet-Wassermann était négative.

Ces examens montraient donc une légère anémie globulaire et hémoglobinique. Ils plaidaient en faveur du saturnisme ; sans toutefois être démonstratifs, puisqu'on ne trouvait ni mononucléose, ni hématies granulo-filamenteuses, ni grosses déformations globulaires. Ces résultats s'expliquaient par le fait que le malade depuis plusieurs mois ne manipulait plus de plomb.

Il y avait donc néphrite et saturnisme.

Cependant, malgré que l'histoire et l'examen de F... démontraient qu'il était sous le coup d'une intoxication saturnine ancienne et profonde, on ne pouvait au nom de la clinique affirmer que c'était le plomb qui avait provoqué sa néphrite.

En fait, celle-ci n'offrait aucun caractère spécial et, malgré son origine saturnine possible, elle ne se différenciait par aucun symptôme ni par aucune réaction de laboratoire des néphrites chroniques imputables à d'autres intoxications telles que l'alcoolisme ou la goutte, à des affections à nocivité lente telles que le rhumatisme chronique,

(1) Communication faite au Congrès de l'avancement des Sciences, Nantes, 1935.

ou même à celles qui sont l'aboutissement de néphrites aiguës infectieuses, scarlatineuses ou autres, passées à la chronicité.

Toutefois, si l'observation du malade n'apportait pas la preuve de l'origine saturnine de la néphrite, elle en démontrait la vraisemblance pour deux raisons : la première, c'est que F... était un saturnin de longue date, qui pendant les années ayant suivi sa démobilisation avait été particulièrement exposé à s'intoxiquer puisqu'il manipulait du plomb constamment.

La seconde, c'est que l'on ne trouvait pas de traces chez lui d'autres affections ayant pu récemment ou jadis se compliquer de néphrite. Le sérodiagnostic de la syphilis en particulier était négatif.

Nous avons conclu que la néphrite de F... ne paraissait pas avoir d'autre cause que le saturnisme, en raison de la présomption d'origine.

Cette notion paraît juste, après le fait clinique que nous venons de vous rapporter. Mais elle ne se serait pas dégagée clairement de cet exposé, que nous aurions dû cependant systématiquement conclure à la relation de cause à effet entre la maladie et la profession.

En effet, en vertu de la loi du 25 octobre 1919, tous ces faits sont réglementés par la notion de présomption d'origine : si un ouvrier qui manipule le plomb dans une entreprise assujettie présente une néphrite, il a droit à être indemnisé pour cette maladie d'après le texte même de la loi.

Au cours de l'élaboration de cette loi, certains parlementaires, notamment M. Beauregard, agrégé des Facultés de droit, avait fait remarquer que la néphrite n'était pas d'origine uniquement saturnine, mais qu'elle pouvait être la conséquence de l'alcoolisme, de la syphilis et autres affections.

Toutefois le terme de néphrite fut maintenu simplement. Le rapporteur de la loi à la Chambre déclara que, pour être admis au bénéfice de la loi, il suffit à un ouvrier d'établir :

1° Qu'il est atteint de néphrite ;

2° Qu'il travaille dans une des industries employant le plomb ou ses composés et figurant dans la liste des professions prévues par la loi, pour que sa maladie soit considérée comme d'origine professionnelle et lui donne droit à une indemnité (*Journal officiel*, avril 1911, documents parlementaires, Ch. des dép., p. 124).

MM. Balthazard et Piédelièvre, dans leur étude critique de la loi sur les maladies professionnelles présentée au VIIIe Congrès de médecine légale, avaient déjà insisté sur le caractère entier de cette loi : « La notion de présomption d'origine choque l'opinion médicale, comme elle l'a heurtée dans la loi des pensions. Cette notion de présomption d'origine aboutit à indemniser systématiquement la néphrite chez les saturnins même dans les cas où cette néphrite n'a pas pour cause unique une intoxication saturnine, même lorsqu'elle reconnaît nettement une autre cause. »

Ces auteurs dans la même étude demeuraient cependant favorables à la loi : « car l'application de cette loi n'avait pas donné lieu aux abus que l'on redoutait ;... lorsque les médecins traitants et les médecins experts connaîtront mieux la loi, il n'y aurait aucun inconvénient à en étendre le domaine, après la consultation de la commission supérieure des maladies professionnelles prévue par la loi ».

MM. Balthazard et Piédelièvre insistaient en outre sur ce fait qu'en cas de néphrite de cause inconnue : scarlatine, syphilis, la lésion rénale était supposée aggravée par l'action des composés plombiques.

Il y a plusieurs années, l'un d'entre nous eut à expertiser un ouvrier L..., atteint d'une syphilis ancienne et mal traitée (pilules de protoiodure et iodure de potassium) avec réactions sérologiques positives.

Ce sujet manipulait du plomb depuis deux ans et présentait un faible pourcentage de saturnisme.

Les troubles dont il se plaignait témoignaient d'une atteinte rénale. L'examen mit en évidence l'existence d'un mal de Bright.

Or la clinique ne permettait pas d'incriminer le plomb comme facteur de la néphrite, mais elle démontrait que l'atteinte rénale avait été aggravée par l'action des composés plombiques et donnait droit à l'indemnisation prévue par la loi.

Il paraissait vraisemblable cependant que le facteur prépondérant sinon unique des lésions constatées était la syphilis.

Toutefois, les conclusions du rapport étaient conformes à la jurisprudence, puisque la Cour d'appel d'Alger, dans un arrêt rapporté au Sirey (1923-II-110) a fait application de ce principe dans l'espèce suivante :

Un ouvrier imprimeur du nom de Boyel employé chez un sieur Carbonnel appelé par sa profession à manipuler des caractères métalliques en alliage de plomb, était mort le 9 septembre 1921 ; deux médecins, les Drs Alberti et Marguerie rédigèrent le 10 septembre 1921 deux certificats constatant que l'ouvrier était mort d'urémie due à une néphrite probablement d'origine saturnine.

Ces deux certificats avaient été interprétés et approuvés par le Dr Ardin-Delteil, professeur à la Faculté de médecine d'Alger. Par contre, un

quatrième médecin, le Dr Soulié, avait déclaré, le 24 décembre 1922, que l'origine saturnine de la néphrite ne saurait être admise sans les plus extrêmes réserves.

Ainsi, du point de vue médical, l'origine de la maladie n'était pas certaine; l'opinion la plus favorable à la demande de la veuve du défunt se bornait à dire que la néphrite était probablement d'origine saturnine.

En première instance, la demanderesse avait été déboutée ; en appel, la Cour a condamné l'employeur au paiement de la rente, en s'exprimant ainsi dans les motifs :

« Attendu que la néphrite est mentionnée sans qualificatif, dans les tableaux annexés à la loi du 15 octobre 1919, comme une maladie professionnelle ; qu'il résulte des travaux préparatoires que l'omission du qualificatif *saturnine* est voulue ; qu'il s'ensuit que l'ouvrier atteint de néphrite après avoir été habituellement occupé à des manipulations de caractères d'imprimerie en alliage de plomb a droit à indemnité, alors même que l'origine de la néphrite ne serait point péremptoirement établie. »

Cette interprétation a reçu l'approbation de M. Sachet (7e édition, t. III, no 2097) qui refuse aux patrons le droit d'apporter la preuve contraire.

Cette jurisprudence, qui paraissait définitive en 1923, a évolué. Actuellement, il paraît en effet, d'après un arrêt de la Chambre des Requêtes, que la présomption d'origine ne puisse être admise qu'après un examen clinique du malade qui écarte toute autre cause possible.

Cet arrêt autorise en effet le chef de l'entreprise à prouver qu'il n'y a aucune relation de cause à effet entre le travail et la maladie. Si bien qu'une cause lointaine, telle qu'une scarlatine survenue plusieurs années avant les premiers symptômes d'une néphrite chronique évoluant chez un saturnin, peut être actuellement prise en considération.

En suivant d'une façon stricte l'esprit de la loi d'octobre 1919, avant l'arrêt de la Chambre des Requêtes, il était inutile de s'en préoccuper.

Cet arrêt, en date du 9 juin 1931, rapporté au *Dalloz hebdomadaire* vise les faits suivants :

« H..., ouvrier peintre au service de C..., entrepreneur de peinture, s'étant prétendu atteint de néphrite saturnine et ayant assigné son patron en paiement du demi-salaire, le juge de paix avait autorisé le défendeur à établir par témoins :

1o Qu'il n'employait pas de matières susceptibles de provoquer la maladie professionnelle alléguée et figurant sous le nom de néphrite au tableau annexé à la loi du 25 octobre 1919 ;

2o Que l'affection de H... était antérieure et ne pouvait être attribuée aux travaux que, depuis un an, il exécutait chez lui.

H... se pourvut en cassation contre ce jugement, mais son pourvoi fut rejeté, la Cour décidant que le chef d'entreprise ne saurait être privé du droit de prouver qu'il n'y a aucune relation de cause à effet entre le travail effectué et la maladie.

Ainsi la Cour suprême, atténuant la rigueur de l'interprétation restrictive de la loi telle que l'avait appliquée la Cour d'Alger, permet au patron d'apporter la preuve contraire à la présomption d'origine de la maladie et ce, même en faisant procéder à une audition de témoins.

En résumé, en l'état actuel, la jurisprudence, tout en respectant la présomption d'origine, admet cependant que l'employeur peut être autorisé à la combattre et à rapporter la preuve que la néphrite est due à une cause étrangère au travail habituel, soit au moyen d'une enquête, soit à l'aide d'une expertise.

MM. Rouast et Givord ont exprimé la même idée dans leur Traité du droit des accidents du travail et des accidents professionnels.

Ils pensent que le diagnostic devrait indiquer l'origine professionnelle, sans toutefois la qualifier expressément.

Il nous a paru intéressant d'exposer les différentes modifications subies par l'interprétation de la loi du 25 octobre 1919. Dans sa modalité actuelle, elle indique nettement au médecin légiste la conduite à tenir : il doit s'enquérir avec minutie de toutes les causes possibles de néphrite et ne plus rattacher sans discussion une atteinte rénale à une intoxication proféssionnelle.

On voit l'intérêt profond de cette modification qui permet au médecin légiste de suivre le même raisonnement en présence d'une expertise que le clinicien devant son malade.

Si cette modification de la jurisprudence paraît heureuse au point de vue médical, elle n'en comporte pas moins de sérieuses difficultés pratiques.

Alors que MM. Balthazard et Piédelièvre commentant la loi pouvaient justement écrire en 1923 « que l'expert devait écarter toute prétention de la part du patron à faire la preuve du contraire » et ajoutaient : « grâce à cette disposition se trouvent écartées bien des difficultés pour l'expert », actuellement il n'en est plus de même.

En effet, on se trouve en présence du difficile problème des intrications toxi-infectieuses.

Certains cas seront certes faciles : néphrite d'origine saturnine indéniable, avec des stigmates toxiques, hématies granulo-filamenteuses ;

néphrite syphilitique secondaire évolutive chez un ouvrier manipulant depuis peu de temps des composés plombiques et ne présentant aucun pourcentage de saturnisme.

C'est là l'exception.

Bien plus fréquentes au contraire sont les néphrites à début indéterminé chez un ouvrier présentant, comme dans notre observation L..., des symptômes d'intoxication chronique par le plomb et des signes cliniques et sérologiques indiscutables de syphilis ancienne.

Peut-on alors déterminer la part prépondérante de l'une ou l'autre cause ? Ne s'agit-il pas au contraire d'une étiologie mixte ? et, dans ce cas, il est bien délicat de préciser dans quelle mesure la glomérulo-néphrite discrète réalisée par l'intoxication saturnine a pu faire le lit de l'atteinte syphilitique.

Ainsi, dans certains cas, la nouvelle jurisprudence favorise l'employeur en tenant compte de l'état antérieur dans le droit à l'indemnisation de l'ouvrier.

Il est intéressant de noter que dans d'autres cas, ne pouvant le rendre responsable d'une affection cliniquement non décelable chez son employé, elle le met dans l'obligation d'indemniser celui-ci, lors d'une maladie intercurrente, scarlatine par exemple, rendue grave par une lésion rénale latente antérieure.

Au contraire, dans les affections tuberculeuses ostéo-articulaires consécutives à un traumatisme, l'employeur est rendu responsable de l'affection survenue au cours du travail. La jurisprudence ne tient pas compte alors de l'état antérieur, facteur réel de gravité de l'accident.

Il y a là un parallélisme inverse qu'il est intéressant de souligner.

UN COEFFICIENT DE PROPRETÉ DU LAIT

PAR

le Dr Albert FOURNIER
Ancien préparateur titulaire à la Sorbonne,
Membre de la Ligue du Lait.

Dans la séance du Conseil d'administration de la « Ligue du Lait » (1) réuni chez son secrétaire général, M. Ch. Grollet, le 28 mars 1935, j'ai proposé la détermination d'un coefficient, d'un indice de propreté du lait, basé sur la détermination quantitative et qualitative de ses impuretés solides.

La propreté du lait est en effet une des qualités particulièrement souhaitée par la « Ligue du Lait ». Les souillures n'apparaissant pas sont méconnues par le consommateur et le plus souvent sans importance pour le producteur vis-à-vis duquel, en général, la propreté est une notion peu familière. Seul l'industriel la connaît, mais reste impuissant en raison de l'indifférence générale. La « Ligue du Lait » n'ignore pas le beau rôle qu'elle peut jouer auprès du public en lui faisant connaître que le lait n'étant pas propre, elle s'est donné pour tâche d'encourager sa propreté. Une opinion publique pourrait être facilement créée dans ce sens, surtout par la voie de la Presse qui touche aujourd'hui à peu près toute la collectivité.

Si les industriels du lait s'accordaient pour refuser aux producteurs un lait dont le coefficient de propreté serait inférieur à une certaine limite, si d'autre part ces derniers étaient encouragés à mieux faire, soit par les administrations communales, soit par des récompenses de ces dernières ou de la « Ligue du Lait », nul doute que certaines précautions élémentaires seraient prises par eux.

Mais en dehors du sentiment de répulsion que peuvent éprouver les consommateurs *qui savent*, y a-t-il vraiment un intérêt au point de vue hygiénique, au point de vue de la santé générale et de celle des enfants en particulier, y a-t-il vraiment un intérêt à la consommation d'un lait propre ?

La réponse ne paraît pas douteuse. De quoi, en effet, sont composées les souillures ordinaires du lait, indépendamment de toute malveillance et simplement fonctions de l'ignorance, des négligences, de l'impuissance du producteur et des intermédiaires, jusqu'au consommateur ?

(1) Filiale de la « Société de pathologie comparée » dont le secrétaire général est également M. Charles Grollet, la « Ligue du Lait » a pour président actuel son fondateur, le Dr Manceaux.

A la production, ce sont des souillures d'origine animale (poils, squames épidermiques, matières fécales, urine, etc.) ; d'origine végétale (litière, foin, paille, débris alimentaires végétaux provenant de l'intestin, des pâturages ou des étables); d'origine minérale (calcaire, sable, etc.). Enfin des mélanges complexes issus du sol ou des poussières de l'air, avec accompagnement de tous les microbes saprophytes ou pathogènes répandus partout et principalement dans les lieux mal tenus. Y ajouter encore les gaz ammoniacaux ou sulfurés originaires de fermentations diverses, gaz capables de se dissoudre dans le lait.

Un lait souillé est donc dangereux et par ses apports toxiques et par ses apports microbiens.

Existe t-il pourtant un parallélisme entre la quantité des souillures autres que les microbes et la quantité, la nocivité de ces derniers ? Évidemment non, car quelques microbes de la tuberculose ou de la fièvre typhoïde seront assurément plus dangereux qu'un taux, même élevé, de certains débris végétaux. C'est pourquoi à la quantité de souillures il importe de joindre l'étude de la nature de ces souillures. A la détermination pondérale, il faudra joindre, dans une première approximation, un examen microscopique ; dans une seconde, si besoin était, un examen quantitatif et un examen qualitatif des germes vivants.

Déjà d'ailleurs la pesée des impuretés donnerait présomption du danger microbien, surtout si ladite pesée était complétée par un simple examen à la loupe.

L'étude plus complète du lait est à souhaiter par un laboratoire qualifié, comme il est désirable que la « Ligue du Lait » en possède un (j'ai signalé à ce propos la création, par les industries pharmaceutiques, d'un laboratoire de contrôle de ces industries, mais indépendant d'elles) ou par des laboratoires annexés aux grandes industries laitières. Ma proposition d'un *coefficient de propreté* a pour elle une simplicité et une utilité n'excluant pas d'ailleurs tout autre procédé ou méthode capable d'aider les hygiénistes du lait (hygiène des animaux, des vachers, des étables, instrumentation, etc.).

Recherche et dosage des impuretés solides. — 1° **Centrifugation.** — La centrifugation, notamment préconisée par Loth, exige un appareil puissant et coûteux. Dans le lait centrifugé, on aperçoit au fond du tube des matières solides étrangères, visibles à l'œil nu, puis par paliers successifs les divers composants du lait, allant de bas en haut, de l'opacité maxima de ce liquide à une certaine opalinité. Enfin la crème surnage le tout. Mais à l'œil, même armé d'une loupe, on ne peut discerner les souillures qui peuvent être retenues par ces plans successifs et notamment par la couche butyreuse. Comme le conseille Lotlí, il faut donc reprendre tout particulièrement la crème et lui faire subir un traitement susceptible de donner tous leurs effets à une ou plusieurs autres centrifugations.

2° **Voir et doser les impuretés par sédimentation spontanée dans le lait rendu plus léger et transparent.** — Est-il possible de détruire l'opacité du lait pour en permettre un examen visuel, tout en respectant les impuretés, dans leur quantité et leur nature ?

Pour résoudre ce problème, j'ai songé à la liqueur d'Adam capable, comme on sait, de rendre le lait translucide en détruisant son émulsion graisseuse et accessoirement ses pseudo-solutions colloïdales protidiques et minérales.

J'ai voulu d'abord m'assurer que la liqueur d'Adam, par ses proportions relatives, était bien la liqueur optima de clarification. Dans la somme $L + A$ = volume constant (L = lait, A = Adam) j'ai fait varier le rapport $\frac{L}{A}$ entre les limites :

$A = 0$, L = volume maximum du lait;
$L = 0$, A = volume maximum de la liqueur d'Adam.

J'ai trouvé ainsi que la composition de sa liqueur, donnée par Adam, était bien la meilleure, comme il fallait d'ailleurs le prévoir.

On peut opérer dans l'appareil d'Adam, ce qui, en dehors des impuretés, permet au besoin de doser le beurre, la caséine et le lactose. Les matières solides forment un dépôt noirâtre au-dessus du robinet d'obturation. On les sépare en les faisant tomber dans un second appareil avec le moins possible de liquide surnageant. On les lave à deux ou trois reprises avec quelques centimètres cubes de liqueur d'Adam. Il suffit de les recevoir alors dans un verre de montre ou une capsule légère tarés, pour les peser après les avoir desséchées.

Je me suis assuré que la liqueur d'Adam, pendant le temps assez court des manipulations, ne dissolvait pas sensiblement certains des principes des matières étrangères et notamment les lipides, contrôle effectué sur poils, laine, coton, paille. Cet examen n'est d'ailleurs resté qu'approximatif, car je n'ai pas fait une étude systématique de cette question.

Les matières pour 10 centimètres cubes du lait examiné provenant de mon laboratoire où il est utilisé à d'autres fins, ces matières, dis-je, paraissent insignifiantes et j'ai dû traiter un litre de lait pour obtenir $0^{gr},02$ d'impuretés. Ceci

montre la propreté relative du lait sur lequel j'ai opéré, filtré d'ailleurs et centrifugé avant pasteurisation. Ceci montre aussi tout l'intérêt qu'il y aurait à faire la détermination sur les laits avant leur traitement industriel, car si la filtration-centrifugation sépare les éléments étrangers les plus grossiers, elle n'a que peu d'effet sur la flore microbienne corrélative des souillures.

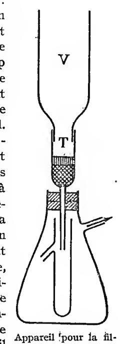
On dira : cette flore peut être à son tour annihilée par la pasteurisation. Sans doute, mais jusqu'à ce moment, le lait n'en contient pas moins les corps microbiens et leurs toxines, dont la pullulation est d'autant plus active, à n'en pas douter, que les malpropretés du lait sont dès le début plus abondantes. Le traitement d'une maladie, même après guérison, n'en supprime pas toujours certaines lésions définitives. On dira encore : comment juger d'un lait par des souillures qui n'existent plus ? Il vaut mieux, dans ce cas, en évaluer les effets, par exemple, par détermination de l'acidité. Juger des effets d'une cause inaccessible, c'est vouloir juger sans appel une maladie par ses symptômes, en déduire un traitement symptomatique, tandis que le seul traitement rationnel est le traitement étiologique. Si l'on ne démontre la malpropreté du lait que par ses effets dont le mécanisme de production reste d'ailleurs mystérieux au plus grand nombre, si l'on n'attaque pas le mal dans sa racine, non seulement en le dénonçant, mais en le mettant en quelque sorte sous les yeux de tous, on risque de perpétuer longtemps l'état de choses actuel.

L'impureté solide doit être requise et mise en évidence à l'entrée de l'usine, ou mieux encore chez le producteur quand son éducation sera faite, quitte à la rechercher de nouveau, cette impureté, jusque chez le détaillant.

Au surplus, la mesure de l'acidité avant coagulation, bien entendu, le lait perdant son nom dans cet état, ne prendrait toute sa valeur que par le dosage des acides totaux de fermentation, libres ou salifiés, et principalement de l'acide lactique, les autres étant pondéralement négligeables. Alors on pourrait joindre cette acidité lactique au coefficient de propreté, sous le nom de *coefficient d'altération* du lait.

La liqueur d'Adam permet de juger immédiatement de la propreté relative d'un lait. Si, comme dans le cas précédent, les 10 centimètres cubes de lait traité montrent l'insuffisance de ce volume, on le multipliera par deux, par trois, d'après l'importance visuelle du sédiment, et l'on pourra alors opérer dans une simple ampoule à robinet de capacité convenable, ou réunir les essais de plusieurs ampoules d'Adam.

3º **Emploi de la filtration.** — Divers appareils existent déjà : bouteille de Gerber, creuset de Gooch. J'ai employé le suivant, composé essentiellement d'un tube T à filtration pouvant être fixé par bouchage émeri sur le goulot d'un vase cylindrique V, ce goulot s'engageant dans le tube, la fermeture émeri lui étant donc extérieure. On verse un volume déterminé de lait, soit 1 litre, dans le vase V. Le lait traverse deux couches successives filtrantes formées : 1º à la partie supérieure, d'un feutrage d'amiante légèrement tassée ; 2º d'un feutrage de même nature, mais beaucoup plus fin; 3º enfin d'une couche de coton tassée modérément et dont aucune effiloche ne doit pénétrer dans le tube final. Ces différentes couches filtrantes sont successivement comprimées, ou mieux tassées par un mandrin cylindrique à base plane s'ajustant exactement dans le tube T, à la manière d'un piston dans son cylindre. La filtration peut être aidée au moyen du vide, ainsi qu'on le voit sur la figure, mais ce vide doit être modéré et surveillé. Il est indispensable en tout cas que jusqu'à la fin de l'opération il y ait toujours du lait dans le tube T pour éviter les à-coups d'aspiration. Finalement on aspire sans brutalité le volume résiduel final. On termine en lavant le filtre d'abord avec de l'eau pure, puis de l'eau ammoniacale, enfin de l'alcool et de l'éther. Il suffit alors d'isoler le tube T, de le peser, et par différence on aura les impuretés solides après dessiccation, si l'on a pris soin de tarer le tube T et le filtre dans les mêmes conditions de dessiccation. Naturellement la matière filtrante a été au préalable dégraissée et, de plus, l'amiante lavée par l'eau acidulée HCl, l'eau pure, et ensuite incinérée au moufle pour en détruire les matières organiques.



Appareil pour la filtration du lait (fig. 1).

Il est encore plus pratique de peser la matière filtrante avant et après filtration, entre deux verres de montre. Après l'avoir fait tomber sur le verre de montre, en la saisissant au besoin avec une pince, on nettoie, s'il est nécessaire, le tube avec la pince munie d'un peu de coton sec dont on connaît le poids et que l'on joint à la matière filtrante.

Comment concevoir un coefficient de

propreté du lait? — Soit p le poids des impuretés solides, poids rapporté à un litre de lait. Définirons-nous le coefficient par le rapport p à ce volume ? Si la pesée donne par exemple 0,05 d'impuretés, dira-t-on que le coefficient d'impureté sera de 0,05 ? Mais supposons ce lait étendu d'une certaine quantité d'eau. Pour fixer les idées, soit un quart de son volume. Le litre deviendra donc 1 250 centimètres cubes et les 0,05 d'impuretés seront diluées dans ce volume, en sorte que le coefficient réel 0,05 tomberait à : $\frac{0,05 \times 1\,000}{1\,250} = 0,04$, coefficient apparent masquant une seconde impureté, celle de l'eau ajoutée aux premières.

Dans l'établissement du coefficient, il semble donc qu'il faille tenir compte de la concentration moléculaire. Un moyen pour l'apprécier est l'évaluation du point cryoscopique, lequel a de plus l'avantage de fournir une donnée des plus intéressantes et même des plus précises parmi les données physiques, sur le mouillage du lait, qu'il soit accidentel ou voulu.

Le point cryoscopique ne varie qu'entre des limites très voisines pour le lait pur de chaque espèce animale. La concentration moléculaire de ce liquide, en effet, reste à peu près constante, quelles que soient les proportions relatives de ses composants, et, à ce point de vue comme à beaucoup d'autres, il peut être comparé au sang.

Par conséquent, le coefficient de propreté du lait prendra plus de valeur si le rapport des impuretés solides à un certain volume de lait, le litre par exemple, est corrigé d'un mouillage possible décidé et mesuré par l'abaissement du point de congélation.

L'addition d'eau de l'exemple donné plus haut correspond à $\Delta = -0,44$. Les tables de correspondance entre les Δ et les dilutions aqueuses nous montreront précisément qu'un litre de lait examiné a été étendu à 1 250 centimètres cubes. Pour un litre de ce lait nous avons trouvé $p' = 0,04$, coefficient apparent. La correction nous fournit le coefficient vrai : $p = 0,05$.

Pour établir notre rapport, nous aurions pu choisir une autre constante du lait au lieu du nombre Δ. Mais, outre que ce dernier est assez facile à déterminer, il est de ceux dont les oscillations sont les plus faibles.

Parmi les autres, on peut songer aux composants dont la constance relative s'accompagne d'une fonction physiologique importante : tels le calcium et le phosphore, principalement sous leurs formes organiques. Le phosphore dans le lait de femme, on le sait, n'existe que sous cette dernière forme. Il préside, à n'en pas douter, à l'élaboration et à la construction de la charpente osseuse et de l'appareil nerveux du nourrisson. Dans le lait de vache, cette forme chimique n'est pas exclusive, mais du moins peut-on songer qu'elle devient physiologique dans l'allaitement de l'enfant, l'organisme de ce dernier faisant un choix dans l'aliment lacté animal dont il doit se contenter. Les lécithines existent dans les sécrétions mammaires des animaux comme dans celles de la femme. Leurs quantités oscillent entre des limites voisines, ce qui permettrait, avec moins de rigueur que le Δ, d'évaluer le mouillage, car enrichir uu lait en lécithine pour masquer une addition hydrique n'est pas à supposer, étant donnée la difficulté d'incorporation, sans compter le prix élevé de la substance phosphorée.

Mais convieudrait-il alors de doser les phosphores lipoïdiques ? S'il y a un intérêt évident à ce dosage, trop négligé de nos pédiatres, pour évaluer la valeur nutritive et physiologique d'un lait destiné à l'enfance, il disparaît quand il s'agit de notre coefficient, devant la supériorité, à ce dernier point de vue, du Δ.

Après le phosphore lipoïdien apparaissent, dans le même ordre d'idées physiologiques, le calcium, l'acide citrique spécifique de la sécrétion lactée, et d'autres encore.

Le Ca organique et la somme P + Ca organique pourraient également, comme le P organique, offrir le double intérêt de l'établissement d'un *coefficient physiologique* ajouté au *coefficient de propreté* en tenant compte de la richesse des éléments dosés en vue d'une correction de volume. En réalité, dans la pratique, la recherche du Δ lui-même est le plus souvent inutile dans l'établissement d'un *coefficient de propreté*, car une addition d'eau comme celle de l'exemple cité plus haut ne se rencontre guère. Les dilutions accidentelles ou volontaires sont d'un ordre tel qu'elles n'apportent qu'une variation insignifiante à la valeur du p qui, d'autre part, ne pouvant pas être apprécié avec rigueur et n'étant qu'un *indice* de propreté, n'exige nullement en pratique la correction du mouillage.

Résumé et conclusions. — Pour apprécier la pureté du lait, nous avons à notre disposition l'analyse physico-chimique et l'analyse bactériologique. Cette dernière est corrélative de sa propreté et il existe incontestablement une relation entre la propreté, ou plutôt la malpropreté du lait, dans l'ordre pondéral et qualitatif et la qualité et la quantité des microbes, sans y voir cependant une question de proportionnalité.

La qualité hygiénique du lait est fonction

évidemment de sa constitution bio-physico-chimique, mais en supposant qu'il représente la sécrétion lactée, exempte d'apports étrangers autres que ceux ayant pour origine ses manipulations, à partir du moment où il est extrait de la mamelle, sa qualité hygiénique dépendra donc des soins dont il sera l'objet depuis la traite jusqu'à sa consommation, et ces soins sont avant tout des soins de propreté et de réfrigération.

L'apport microbien, nous le savons, est fonction de la malpropreté. Déterminer l'un et l'autre par leur quantité et leur nature est souhaitable, car ils se complètent.

L'*acidité* (1) est un témoin de l'activité microbienne au début de l'altération du lait jusqu'à sa coagulation. Apprécier l'apport microbien par le dosage de l'acidité libre ne me paraît pas suffisant, car l'acidité est trop variable avec un grand nombre de facteurs : température, temps, neutralisation volontaire par les sels alcalins (CO^3HNa, CO^3Ca, etc.).

Le dosage du *lactose* et surtout le dosage de l'*acide lactique total* serait préférable, et encore mieux la numération des germes et la recherche des variétés pathogènes.

Mais cette dernière étude exige la compétence d'un bactériologiste. Au contraire, la recherche, la pesée et même l'étude microscopique des impuretés solides et la détermination du Δ peuvent être le fait d'une simple « laborantine » exercée à ce travail, lequel pourrait être quotidien et répété autant de fois qu'il le faudrait dans le courant de la journée, en raison de sa rapidité et de sa facilité.

Ceci, bien entendu, je le répète, n'exclurait pas une étude plus complète dans certains cas particuliers.

En conclusion, je propose un *coefficient de propreté* défini de la manière suivante : Désignons par 100 le coefficient de propreté absolue, c'est-à-dire l'absence d'impuretés coïncidant avec un Δ normal (lait tel qu'il est sécrété par la mamelle). $100 - p$ représente la propreté relative qu'on pourra donc évaluer sur l'échelle de 100 (pour $p = 0$, lait propre à 100 p. 100) jusqu'à 0 (lait sale à 100 p. 100).

Comme les impuretés sont représentées habituellement par des centigrammes et qu'au point de vue « psychologique » il est bon d'user des *pourcentages* dont le public subit aujourd'hui particulièrement l'influence, nous affecterons du facteur 100 le poids des impuretés. Le coefficient de propreté s'exprimera par la relation suivante :

$$100 - 100\ p = K.$$

Il égalera 100 quand la propreté sera parfaite ($p = 0$, cas idéal) et prendra successivement les valeurs suivantes, diminutives au fur et à mesure de l'aggravation des souillures :

$100 - 100 \times 0{,}00 =$	100,	propreté	à 100 p. 100.
$100 - 100 \times 0{,}01 =$	99,	—	à 99 —
$100 - 100 \times 0{,}05 =$	95,	—	à 95 —
$100 - 100 \times 0{,}10 =$	90,	—	à 90 —
$100 - 100 \times 0{,}50 =$	50,	—	à 50 —
$100 - 100 \times 1{,}00 =$	00,	—	nulle.

Nous supposons qu'un gramme de malpropreté par litre doit être la limite supérieure qu'on puisse observer, sauf cas exceptionnels.

Si Δ nous indique un mouillage du lait = A (évalué en centimètres cubes) pour 1 000 de lait, ce litre de lait composé de A d'eau + L de lait non mouillé, contient donc p d'impuretés, relatives par conséquent à L = (1 000 — A) de lait non mouillé. p corrigé du mouillage devient donc p' :

$$\frac{p'}{1\,000} = \frac{p}{1\,000 - A} \text{ d'où } p' = \frac{1\,000\ p}{1\,000 - A}$$

Et pour le coefficient de propreté réel :

$$100 - 100 \times \frac{1\,000\ p}{1\,000 - A} = K$$

Si par exemple on a trouvé A = 10, $p = 0{,}05$, on aura pour K :

$$100 - 100 \times \frac{1\,000 \times 0{,}05}{1\,000 - 10} = 100 - 100 \times 0{,}0505.$$

K = 94,95 p. 100 de propreté, au lieu de 95 si l'on ne tenait pas compte du mouillage.

On comprendra qu'une telle différence ne peut être retenue quand on songe qu'un mouillage à 10 centimètres cubes ne l'affecte pas davantage, et que, d'autre part, le dosage des impuretés ne peut être qu'approximatif. Aussi, en pratique, l'expression $K = 100 - 100\ p$ reste suffisante pour tous les cas où la détermination du *coefficient de propreté* peut avoir son utilité d'ordre hygiénique et psychologique.

Microscopie. — Elle complète la détermination quantitative des impuretés par l'étude de leurs

(1) Principalement fonction des ferments lactiques. Je ne considère ici que le lait exempt de certains traitements industriels, comme la chaleur, qui, tuant les ferments lactiques, permet alors l'évolution primitive de certains autres microbes. Les fermentations lactiques intermédiaires cèdent alors immédiatement la place à d'autres altérations portant, par exemple, sur les protides (peptonisation, aminogénie, etc.). On peut citer le cas du *subtilis* dont les spores résistent aux hautes températures.

qualités, ou pour mieux dire de leur nature et souvent de leur origine.

Pour des propretés ou malpropretés pondéralement égales, on pourra classer les laits. Un lait dont la majorité des corps étrangers sera composée de débris végétaux intestinaux ne vaudra évidemment pas à poids égal celui qui présentera des débris naturels n'ayant pas fait la traversée digestive.

On pourra consulter à cet égard le travail de Loth dans la revue *Le lait* de juin-juillet, août-septembre 1930.

Sur un coefficient d'altération du lait. — A propos de l'acidité du lait, j'ai fait allusion plus haut à un *coefficient d'altération* qu'on pourrait obtenir en dosant l'acidité totale, ou mieux encore l'*acide lactique total*, libre ou combiné. Cette acidité est une variable de la fonction complexe du milieu lacté, variable par conséquent avec sa composition bactério-bio-physico-chimique (d'origine sanguine et d'origine intra- ou extramammaire), donc en relation avec sa concentration moléculaire, les proportions relatives de ses différents composants : protides, lipides, glucides et lactose en particulier, avec la température, le temps écoulé, les ensemencements microbiens, les apports étrangers solides, liquides et gazeux.

La détermination de cette variable peut donc témoigner de la variation de la fonction dont elle est la conséquence. Elle peut être considérée comme l'expression des modifications, des altérations de l'équilibre vital du milieu vivant qu'est le lait à son origine sécrétoire.

Comme l'acidité lactique est normalement premier témoin de cette altération jusqu'à la coagulation du lait, — moment limite où ce lquide perd nécessairement son nom, — son évaluation peut présenter un certain intérêt, surtout si on la présente sous la forme d'un coefficient analogue au *coefficient de propreté*, et de plus mis en parallèle avec lui.

Mais ce nouveau coefficient, que j'appellerai *coefficient d'altération*, s'il dépend du *coefficient de propreté*, lequel entraîne tout d'abord et surtout la responsabilité du producteur, dépend encore de tant d'autres facteurs, la température en particulier, qu'on ne saurait, même à l'entrée de l'usine, l'imputer principalement au producteur.

Je ne lui accorde donc qu'un rôle d'appoint complémentaire au coefficient de propreté, mais rôle d'appoint toujours utile et même nécessaire quand le premier ne peut être déterminé. Pour le rendre comparable à ce dernier, on pourrait le calculer de la même manière, en prenant pour maximum d'acidité possible celle qui entraîne la coagulation avec le concours de tous les facteurs favorables à cette coagulation (température, état météorique, etc.).

Soit donc a l'acidité lactique totale, pour un litre, divisée par 10, sans tenir compte de l'acidité au sortir de la mamelle, laquelle est à peu près constante à $1^{gr},50$ par litre, sans tenir compte même de l'hyperlacticité ou de l'hypolacticité de ce liquide (l'une et l'autre dérivent de certaines maladies comme la tuberculose), ces nombres étant toujours peu élevés en face de l'acidité d'altération. On aura comme pour le coefficient de propreté, en désignant par a les fractions de gramme de 0 à 1 :

$$100\ a = K'.$$

Pour $a = 0$, le lait sera d'une acidité nulle.

Pour $a = 1$, le lait sera d'une acidité égale à 100 p. 100.

Comme on le sait, on admet que 1 gramme d'acide lactique pour 100 centimètres cubes ou 10 grammes pour 1 000 ou 1 litre de lait représente un maximum compatible avec un lait non coagulé.

a variant de 0 à 1 donnera toutes les valeurs intermédiaires du coefficient d'altération K'.

Une étude comparative pourrait être faite entre les deux coefficients K (coefficient de propreté) et K'. Elle serait peut-être instructive.

Le *coefficient de propreté* du lait est le témoin causal ou étiologique. Le *coefficient d'altération* est le témoin conséquent ou symptomatique. Nous en avons également fait l'étude avec la dilution ou la concentration du lait (1).

(1) Travail présenté au Conseil technique de la *Ligue du Lait*, et *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, juin 1935.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les paralysies du muscle grand dentelé d'origine traumatique.

La rareté classique des paralysies du grand dentelé tient peut-être à la discrétion des symptômes habituels. MM. PATEL, DESJACQUES et PELLETIER estiment que cette affection peut facilement passer inaperçue : ils apportent à l'appui de cette thèse quatre observations personnelles (*Lyon chirurgical*, avril-mai 1935, p. 269-291) et une étude d'ensemble de la question.

Après avoir fait l'historique de ces paralysies, donné un rappel anatomique et physiologique tant du grand dentelé que du trapèze et du rhomboïde, les auteurs montrent la fréquence de cette affection chez l'homme et surtout du côté droit. En dehors des blessures accidentelles du nerf, la paralysie succède soit à un traumatisme direct, chute sur l'épaule, soit à un effort violent et unique, soit à un effort répété habituel, en particulier le port de fardeaux pesants sur l'épaule. Certains cas enfin n'apparaissent pas à première vue d'origine traumatique : froid, humidité, infections. Contrairement aux apparences, il s'agit d'une lésion, non pas radiculaire, mais tronculaire et due dans la règle à une élongation.

Les troubles fonctionnels sont généralement peu accusés, et c'est un examen systématique chez tous les traumatisés de l'épaule qui permet de déceler la paralysie soit isolée du grand dentelé, soit plus souvent associée : grand dentelé, trapèze inférieur.

Le traitement est plus souvent médical que chirurgical. Parmi les nombreuses interventions ayant pour but de fixer une omoplate ballante, les auteurs donnent la préférence à celle de Nové-Josserand (embrochement de l'omoplate par un fragment de la 4e côte).

ÉT. BERNARD.

Les ostéoporoses douloureuses.

Depuis les travaux de Leriche et de ses élèves, l'attention a été attirée sur les décalcifications douloureuses des articulations et en particulier sur les décalcifications post-traumatiques.

CARCASSONNE et LUCCIONI rapportent six cas de ces ostéoporoses, dont cinq post-traumatiques, traités avec plein succès par des interventions sur le sympathique (*Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie de Marseille*, mars 1935, p. 181-191).

Notons, en passant, que les auteurs commettent ici l'erreur classique en attribuant à Sudeck la découverte de cette affection.

C'est en réalité DESTOT qui dès 1899 étudiait l'*ostéotrophie traumatique*, reprise deux ans plus tard par Sudeck sous le nom d' « atrophie calcaire aiguë réflexe des os consécutive aux inflammations et aux traumatismes » (DESTOT, De l'ostéotrophie traumatique. *La Radiographie*, 3e année, no 27, 10 avril 1899, p. 77 à 83).

En dehors de l'observation d'ostéoporose infectieuse du carpe, probablement bacillaire, traitée avec succès par sympathectomie péri-sous-clavière, tous les autres cas concernent des décalcifications post-traumatiques du carpe ou du tarse s'accompagnant de troubles fonctionnels très importants.

Tous ces cas ont été guéris, les troubles fonctionnels très rapidement, l'ostéoporose beaucoup plus lentement par des sympathectomies fémorales, péri-humérales ou sous-clavières, parfois accompagnées d'anesthésie du ganglion stellaire. Dans un cas toutefois on a en même temps pratiqué l'ablation d'un semi-lunaire luxé.

FIOLLE, rapportant ces observations, fait remarquer combien les opérations sur le sympathique donnent des séries heureuses ou des séries malheureuses suivant les mains qui les pratiquent, et ceci indépendamment, semble-t-il, de l'habileté personnelle.

ÉT. BERNARD.

La lipodystrophie céphalo-thoracique ou maladie de Barraquer-Simons.

M. VILLAVERDE ALVAREZ consacre à ce sujet un long mémoire (*Anales de Medicina interna*, t. IV, no 1, janvier 1935, p. 35).

Cette affection fut individualisée par L. Barraquer Roviralta, de Barcelone, en 1908, dont la description fut complétée par Simons en 1911. C'est une affection très ancienne, car le pharaon Amenophis IV en était atteint, comme l'ont montré Ameline et Quercy. Le nom de lipodystrophie progressive lui a été donné par Simons, celui de lipodystrophie céphalo-thoracique par Marañon.

C'est une maladie qui n'est pas rare. Elle se caractérise par une disparition totale de la graisse dans la moitié supérieure du corps, contrastant avec le caractère normal ou hypertrophique de la moitié inférieure. La lipodystrophie est symétrique, encore que Laignel-Lavastine l'ait vue prédominer à gauche. Parfois, la répartition de la lipodystrophie est irrégulière, elle prédomine sur la face, les bras ou le thorax. Le visage, qui est presque toujours la partie la plus atteinte, a un aspect de tête de mort. Les cheveux sont secs. Par ailleurs, l'état général n'est pas mauvais. Pas de fièvre, pas de troubles nerveux. Règles normales. Les muscles sont normaux. Pour Pende, il y a cependant un complexe neuro-végétatif caractérisé par de l'acrocyanose, des crises d'hypersécrétion sudorale ou sébacée, de l'hyperexcitabilité vasomotrice et, plus rarement, de l'hypertrichose, des dystrophies portant sur la peau et les ongles des doigts, de l'oligurie ou de la polyurie avec hyperuricurie, de la rhinorrhée. A ces troubles, l'auteur ajoute un trouble du métabolisme des glucides de type prédiabétique. L'affection est rare chez l'homme. L'anatomie pathologique montre des altérations endocriniennes variables. L'origine thyroïdienne est défendue par l'auteur. Il s'agirait d'une hyperthyroïdie peut-être associée à une insuffisance hypophysaire. Une insuffisance génitale s'y surajouterait quand est marqué l'engraissement de la partie inférieure du corps.

M. DÉROT.

La chirurgie chez es diabétiques.

J.-A. LOPEZ-ESTÉVEZ (*Arch. Uruguayos de Med., Cir. y Espec.*, t. VI, no 4, avril 1935, p. 391). Pour éviter l'infection, prendre au maximum les précautions antiseptiques. Pour éviter l'aggravation du diabète et l'acidose, il faut surveiller l'anesthésie, le régime, utiliser le bicarbonate et diminuer le choc moral. Parmi les anesthésiques, l'éther, comme l'a montré Ferrados, et encore plus le chloroforme, sont hyperglycémiants; le chlorure d'éthyle l'est beaucoup moins; la rachianesthésie et l'anesthésie rectale par l'avertine ne le sont pas. L'anesthésie locale expose à un risque de gangrène, il vaut mieux supprimer l'adrénaline.

En ce qui concerne le régime, si le diabète est compensé l'on maintiendra la ration de glucides et l'insuline habituelle, en adaptant l'administration des glucides. Si le diabète est décompensé, il faut tout d'abord le compenser. En cas d'extrême urgence, l'auteur fait, avant d'opérer, 20 à 40 unités d'insuline, fait examiner les urines, opère et adapte ensuite le régime suivant les réactions post-opératoires. En cas d'urgence relative, on profitera du répit pour faire l'insuline nécessaire. Si l'opération peut être différée, on observera soigneusement le malade avant de l'opérer. L'auteur institue d'abord, en pareil cas, un régime qui comporte, par kilogramme de poids théorique (table de Dubois), 2 grammes de glucides, 1 gramme de protides et 1gr,50 de graisse, régime qui donne 25 calories par kilogramme de poids. Si la glycosurie persiste, il abaisse ce régime à 16 calories, puis, si ce correctif échoue, il a recours à l'insuline.

M. DÉROT.

Les éléments biologiques et humoraux du pronostic dans la tuberculose pulmonaire.

PALACIO (*Arch. Argentinos Enferm. del apar. respir. y tuberc.*, t. II, n° 9-10, novembre-décembre 1934, p. 705) pense que le pronostic est mauvais quand il y a hypocholestérolémie, réaction sympathicotonique, cuti-réaction faible, déviation forte de la formule d'Arneth vers la gauche, inversion nucléaire de Velez intense, indice lymphocytaire très au-dessous de la normale. Le pronostic est réservé s'il y a lymphocholestérolémie, réaction sympathicotonique ou normale, cuti-réaction faible ou normale, index lymphocytaire diminué, formule d'Arneth déviée vers la gauche ou normale, inversion nucléaire peu marquée ou absente. Le pronostic est bon quand la cholestérinémie est presque normale, la réaction normale ou vagotonique, la cuti-réaction normale ou intense, l'index lymphocytaire et la formule d'Arneth normaux, l'inversion nucléaire absente.

Enfin, dans les tuberculoses régressives et fibreuses, on voit un cholestérol augmenté, une réaction vagotonique, une cuti-réaction intense, un indice lymphocytaire augmenté, une formule d'Arneth déviée vers la droite, une inversion nucléaire inexistante.

M. DÉROT.

Les mécanismes qui influent sur l'ombre radiographique de la crosse de la veine azygos.

J.-L. JARABA et S.-A. VALLIS consacrent à ce sujet un mémoire (*Rev. Española de tuberculosis*, t. V, n° 12, décembre 1934, p. 836). L'ombre de l'azygos a été décrite en 1931 et étudiée au point de vue anatomique par Partearroyo, G. Rubio et Abello. Ces images radiologiques ont une forme en raquette, en goutte, en lancette, ces formes différentes étant dues classiquement à l'incidence des rayons. Les facteurs qui favorisent la production de cette ombre sont essentiellement les facteurs agissant sur le courant veineux. La respiration, la révolution cardiaque et les modifications qui en dépendent sont les principales causes des modifications de l'ombre. L'inspiration, la systole, l'apnée provoquée l'augmentent ; la diastole, l'expiration la diminuent. Les modifications d'incidence peuvent diminuer l'étendue de l'ombre et son intensité.

M. DÉROT.

L'association insuline-salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu.

Pour R.-Y. BARU (*Arch. Uruguayos de Med., Cir. y Espec.*, t. VI, n° 2, février 1935, p. 272), il existe, dans le rhumatisme articulaire aigu traité par le salicylate, deux variétés d'acidose : l'une est une acidose pure, due à l'acide salicylique, l'autre une acidocétose. Cette dernière est due à la décharge glycogénique de la cellule hépatique et à son altération irritative. Une lésion rénale peut également favoriser l'acidose, que cette lésion soit ancienne ou rhumatismale. Le poumon et le cœur, en cas d'asystolie, peuvent être facteurs d'acidose gazeuse. De même, un diabète antérieur aggrave la cétose.

De toute façon, l'auteur conseille l'insulinothérapie, qui augmente la glycogenèse hépatique et aide à soutenir l'organisme. Il commence par 10 unités en deux fois le premier jour, atteint 20 à 40 unités quotidiennes en deux fois. Il associe du glucose à la dose de 3 grammes par unité d'insuline.

M. DÉROT.

Rhumatisme chronique expérimental chez le cynocéphale.

ALEXANDRESCO, Marie LAUTIER et R. LAUTIER (*Ars Medica*, Año X, n° 111, décembre 1934, p. 581) ont inoculé à un premier singe une souche de diplostreptocoque. Ce singe présenta les symptômes, les complications et les altérations anatomo-pathologiques du rhumatisme articulaire aigu. Le microbe, isolé par hémoculture chez ce premier singe, fut inoculé dans les amygdales d'un autre singe. Ce deuxième animal présenta d'emblée un rhumatisme chronique, avec myocardite chronique terminale.

M. DÉROT.

Paralysie générale juvénile.

On a toujours considéré la paralysie générale juvénile comme particulièrement grave ; la malariathérapie ne semble pas avoir amélioré son pronostic. V.-J. WILE et T.-A. HAND (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 24 août 1935) ont étudié 31 cas de paralysie générale juvénile de deux à trente et un ans, dont 16 ont été traités par la malariathérapie.

Il en conclut au peu d'action de la thérapeutique dans ces cas. La malariathérapie prolonge parfois la vie et retarde dans quelques rares cas la démence progressive. Mais la légère amélioration observée chez quelques malades ne les élève pas à un niveau social et intellectuel suffisant pour qu'ils puissent se rendre utiles, et ils restent un fardeau pour leur famille ou pour la société. Aussi les auteurs considèrent-ils que, dans la paralysie générale juvénile, le peu d'action de la malariathérapie doit la faire rejeter dans la majorité des cas.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

PSYCHOSES MYSTIQUES (1)

PAR

J. LÉVY-VALENSI

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris.

Avant d'aborder l'étude des psychoses mystiques, je tiens à déclarer que mon intention n'est pas d'assimiler à des psychopathes les mystiques révérés par les religions.

« Le matérialisme moderne, écrit William James, croit avoir dit le dernier mot sur saint Paul en qualifiant sa vision sur la route de Damas de décharge épileptiforme dans l'écorce occipitale ; dédaigneusement il traite sainte Thérèse d'hystérique et saint Francois d'Assise de dégénéré. La répulsion de Georges Foix pour l'hypocrisie de son époque et son douloureux effort vers la sincérité spirituelle ne sont que des symptômes de désordres intestinaux; les profonds accents de désespoir de Carlyle s'expliquent par un catarrhe gastro-duodénal. »

Je ne suivrai pas de tels chemins où ne m'entraînent ni mon goût ni aucune lumière particulière. A ceux qui voient identité où je ne veux voir qu'analogies il est facile de montrer l'œuvre des grands mystiques opposée au néant des mystiques aliénés : aux fruits, on connaît l'arbre.

Mais de ce que les mystiques ne sont pas mystiques parce que malades, il n'en résulte pas moins qu'ils peuvent être malades parce que mystiques. Ces êtres d'élection sont en effet des hypersensibles, vivant d'une vie psychique anormale, et soumettant aux abstinences et mortifications ascétiques une chair qui ne laisse pas de prendre sa revanche. «Car, quelque élevés qu'ils soient, sont-ils semblables aux moindres des hommes par quelques endroits. Ils ne sont pas suspendus tout abstraits de notre société ; non, non, s'ils sont plus grands que nous c'est qu'ils ont la tête plus élevée, mais ils ont aussi les pieds aussi bas que les nôtres, ils y sont tous au même niveau et s'appuyant sur la même terre et, par cette extrémité, ils sont aussi abaissés que nous, que les plus petits, que les enfants, que les bêtes » (Pascal).

Et l'on peut sans irrespect admettre, avec elle-même d'ailleurs, le caractère pathologique, chez sainte Thérèse, des amnésies, anesthésies, contractures et de cette paralysie qui persista trois années.

***

Il ne faut pas confondre religion et mysticisme. L'homme simplement religieux communique avec son Dieu par l'intermédiaire des ministres de son culte et par la prière, correspondance sans espoir de réponse, du moins immédiate. Cela ne satisfait pas le mystique. Lui veut communiquer avec la Divinité, mieux encore, l'absorber, fusionner avec elle. Mais Dieu est esprit pur, l'homme esprit et matière. Pour parvenir à sa fin, le mystique s'efforcera d'annihiler la matière, d'où l'*ascétisme*, de l'oublier, d'où l'*oraison*. Toute l'expérience mystique est cet effort qui tend vers la spiritualisation, et à chacune des étapes de l'oraison : oraison mentale, oraison de quiétude, oraison d'union, l'abstraction de l'humain se fait de plus en plus complète. A un stade supérieur de l'oraison, le mystique, étranger au monde extérieur, abandonne sa carcasse charnelle. De tels états, qui ne sauraient se prolonger au delà de quelques minutes d'ailleurs (un quart d'heure souvent), s'accompagnent de ravissement, d'extase avec parfois cette sensation étrange de lévitation qu'ont ressentie la plupart des mystiques. C'est alors qu'interviennent les *révélations* : *visions* qui feront l'objet de notre prochaine leçon, et *paroles*.

« Il y a diverses manières, écrit sainte Thérèse, par lesquelles Dieu fait entendre des paroles à l'âme ; les unes paraissent extérieures, les autres très intérieures, les unes venues de la partie supérieure de l'âme et les autres être tellement extérieures qu'on les entend de ses oreilles comme l'on entend une voix articulée. » La sainte d'Avila ne perçoit d'ailleurs que deux fois ces paroles extérieures et toujours de façon indistincte. Les paroles intérieures sont essentiellement paroles et œuvres : consolatrices, elles consolent ; sévères, elles punissent, etc.

Dans la distinction entre paroles entendues et intérieures, vous avez reconnu celle que les psychiatres établissent entre hallucinations sensorielles et psychiques. Je vous rappelle que c'est dans les autobiographies des mystiques que Baillarger a pris les éléments de son étude capitale sur les *hallucinations psychiques*.

Chez nos aliénés, il s'agit, d'après quelques auteurs (Séglas, H. Claude) de rien d'autre que d'une rumination verbale, d'une *hyperendophasie*.

Les grands mystiques connaissent et discutent cette rumination.

Sainte Thérèse : « Lorsque l'entendement est l'auteur des paroles, il agit comme une personne qui ordonne un discours, et quand elles émanent de Dieu, il écoute ce qu'un autre dit. L'âme trouve en ces paroles des vertus telles qu'elle n'aurait jamais été capable de découvrir. »

Et saint Jean de la Croix :

« Il se trouve des esprits si vifs et si pénétrants,

(1) Leçon donnée à la Clinique des maladies mentales (Pr H. Claude) le 23 octobre 1934.

qu'aussitôt qu'ils se recueillent pour méditer une vérité, ils raisonnent naturellement avec une grande facilité ; ils forment immédiatement des paroles intérieures et des expressions très vives de leurs pensées lesquelles ils attribuent à Dieu, se persuadant qu'elles viennent de lui, quoique, en effet, ce ne soit que l'ouvrage de l'entendement. »

Les mystiques ont encore d'autres façons de communiquer verbalement avec Dieu, que l'on rencontre aussi chez les psychopathes : la *parole intellectuelle*, l'*écriture automatique*.

La *parole intellectuelle* n'est ni extériorisée, ni articulée, elle correspond aux *pseudo-hallucinations aperceptives de Petit*, aux *pensées étrangères* des psychopathes, aux intuitions auxquelles Targowla et Dublineau ont récemment consacré un volume.

« Cette parole, écrit Mme Guyon, n'est autre que l'impression de son verbe (de Dieu) dans l'âme, parole substantielle qui n'a aucun son ni articulation, parole vivifiante et opérante qui a une efficacité admirable. »

L'*écriture automatique* est commune chez les spirites. On la rencontre aussi chez quelques mystiques, comme Mme Guyon au XVIIe siècle. Mme Guyon s'exprime nettement. Cette écriture, elle la subit, n'y résistant qu'au prix d'un violent malaise.

« J'étais moi-même surprise des lettres que vous me faisiez écrire, auxquelles je n'avais guère de part que le mouvement de ma main, et ce fut en ce temps-là qu'il me fut donné d'écrire par l'esprit intérieur et non par mon esprit : ce que je n'avais point éprouvé jusqu'alors ; aussi ma manière d'écrire fut-elle toute changée et l'on était étonné que j'écrivisse avec tant de facilité. Je n'en étais point du tout étonnée. Mais ce qui me fut alors donné comme un essai m'a été donné depuis avec bien plus de force et de perfection, ainsi que je le dirai dans la suite. Vous commençâtes à me *mettre dans l'impuissance d'écrire humainement.* » Plus loin : « Je ne savais ni ce que j'écrivais ni ce que j'avais écrit. » « J'étais si dégagée de ce que j'écrivais qu'il m'était étranger. »

Elle avait cependant quelque conscience de ce qu'elle écrivait. « En écrivant, je voyais que j'écrivais des choses que je n'avais jamais vues ; et dans le temps de la manifestation, la lumière m'était donnée que j'avais en moi des trésors de science et de connaissances que je ne savais pas même avoir. » Même caractère automatique des paroles qu'elle disait : « Je sentais que ce que je disais venait de source, et que je n'étais que l'instrument de celui qui me faisait parler. »

Les mystiques, sans exception, ont éprouvé, après l'extase, des périodes de dépression anxieuse que l'on a appelée la « neurasthénie des saints », bien que ces derniers nient le caractère pathologique de ces états de *sécheresse* ou d'*aridité*.

« L'on craint d'avoir été victime d'une illusion, d'avoir trompé les autres, le scrupule fait qu'on va trouver les confesseurs pour les avertir de se tenir en garde, tout donne de la crainte. »

Sainte Thérèse se croyait si mauvaise qu'elle s'imaginait être cause par ses péchés de tous les maux et de toutes les hérésies qui désolaient le monde. Sa pensée était inhibée, elle ne comprenait plus ce qu'elle lisait, ses prières étaient coupées par des pensées frivoles.

Ces signes dépressifs survenant après l'extase, « il semble, écrit Delacroix, que les valeurs ont changé de signe », et le psychologue d'avancer qu'il s'agit peut-être là de psychose à *double forme*.

Les mystiques, eux-mêmes, ont redouté la maladie parmi ces réactions anormales, plus souvent ont-ils craint surtout d'y rencontrer une intervention diabolique. Le plus grand d'entre les mystiques, le plus dégagé des choses terrestres, saint Jean de la Croix rejette extases, ravissements, visions, paroles, tout ce qui est sensible : *appréhensions corporelles et spirituelles distinctes*. Pour lui, la contemplation de Dieu se fait dans le néant des sens et de l'esprit, c'est une appréhension *confuse*, une « contemplation qui se donne dans la foi ».

« L'âme peut être élevée à un mode surnaturel de connaître qui soit encore distinct, clair et particulier : les visions, les révélations, les paroles intérieures et les sentiments spirituels traduisent Dieu en espèces et l'offrent à l'esprit. Mais aucune des espèces surnaturelles n'est Dieu lui-même ; seule une connaissance confuse, obscure, universelle le peut atteindre ; c'est la foi, l'obscurité de la foi ; l'aveuglement de la foi ; l'abîme de la foi » (Delacroix). « Plus l'âme se fixera dans la connaissance distincte, claire et surnaturelle de quelque objet, moins elle aura de disposition et de capacité pour entrer dans l'abîme de la foi, où toutes les autre choses sont absorbées. »

Si le mysticisme se limitait à cette contemplation, il serait peu fécond. Elle n'est en réalité qu'une étape pour arriver à la fusion en Dieu, *stade théopathique* que Delacroix appelle *somnambulisme divin*. C'est alors que le sujet agit et agit de façon continue ; ce n'est plus l'extase ou le ravissement passifs et éphémères, c'est l'acte prolongé du constructeur accompli avec aisance, facilité et bonheur parce qu'acte divin.

Le psychiatre impénitent va alors être tenté d'évoquer la *psychose d'influence*. Mais là le sujet a le sentiment d'agir par et avec Dieu, il n'a pas

celui d'une dissociation entre Dieu *actif* et lui *passif*.

« Dans la motion divine, dernier terme de l'oraison de Mme Guyon, le sujet est passif, il ne peut se déterminer à volonté, il est inerte en dehors de l'action divine, mais il est tellement fondu en Dieu qu'il n'a pas le sentiment de l'influence. Elle signifierait en lui une influence étrangère, une présence étrangère s'il était capable de s'en distinguer ; mais la conscience ordinaire du moi, le sentiment ordinaire si présent d'un moi cohérent et bien systématisé est tellement aboli que cette action impersonnelle ne trouve plus de personnalité à qui s'opposer : la conscience dissociée et aboulique est devenue comme amorphe » (Delacroix).

***

Cet exposé a seulement tendu à montrer : 1° qu'il y a des analogies entre les manifestations des mystiques et celles des délirants mystiques ; 2° que les mystiques ont pu présenter des troubles morbides ; il ne prétend nullement conclure à une origine morbide du mysticisme.

Entre l'opinion médicale critiquée par W. James et la foi des théologiens, il y aurait place d'ailleurs pour l'opinion des psychologues qui s'exprime dans l'ouvrage de Delacroix, opinion qui peut d'ailleurs satisfaire le rationaliste comme le croyant.

Les manifestations du mystique ne seraient pas *supra-normales*, mais *infra-normales*. Elles représenteraient l'irruption dans la conscience d'un subconscient richement organisé. Le mystique serait le frère de ces inspirés du subconscient prodigieux duquel jaillit cette inspiration qui fait les artistes, les poètes, les musiciens et aussi les savants de génie. Dans ce subconscient, le rationaliste verra l'accumulation des acquis de l'individu, peut-être aussi ceux d'une hérédité même lointaine bien organisés par l'automatisme d'un être d'élection, le croyant aura le droit de voir l'étincelle du divin chez ces « enfants d'une race divine ».

***

Vous ne vous attendez pas à rencontrer chez les aliénés mystiques l'évolution régulière habituelle aux grands inspirés. On a accoutumé de parler de *folie mystique* lorsqu'une psychose emprunte quelques éléments au mysticisme qu'elle parodie : hallucinations psychiques, visions, écriture automatique, possession diabolique, etc.

Comme il n'existe aucune spécificité des idées délirantes, vous ne serez pas surpris de rencontrer des éléments mystiques au cours de la plupart des maladies mentales, mais particulièrement dans :

L'épilepsie, dont les relations bien connues avec le délire mystique ont fait récemment l'objet de la thèse de Zwick faite dans cette clinique. Le mysticisme semble être ici l'expression de cette religiosité si spéciale souvent rencontrée chez l'épileptique en dehors des crises.

La *mélancolie*, et surtout l'*hystérie* avec le délire de possession démoniaque, et les convulsions.

Les délires des *paranoiaques* avec quelques interprétants mais des passionnels surtout.

La *schizophrénie*, qui réalise involontairement la séparation, l'isolement du réel que recherche le mystique. La *psychose schizophrénique* ou *psychose paranoïde* de Claude est essentiellement le type de la psychose mystique. Il est probable que, en dehors de quelques paranoiaques, le délire systématisé mystique appartient à cette forme. Je vous rappelle d'ailleurs que ce délire, décrit par Dupain dans sa thèse, aboutit plus ou moins tardivement à un effondrement démentiel.

***

B... Victor a quarante-quatre ans et il est Russe; il a donc subi les tribulations infligées aux enfants de la ci-devant Sainte-Russie, ce qui a pu grandement influer sur son psychisme. Fils d'un général de la Garde, il a fait, de dix à dix-sept ans, ses études secondaires au corps des Cadets Alexandre III. Après de bons débuts, il semble que, pendant quatre années, son évolution intellectuelle ait subi un arrêt. De dix-sept à vingt ans, il est élevé à l'école d'artillerie Michel. Là son intelligence se réveille, il travaille avec intérêt et se prend d'un goût très vif pour la lecture. De vingt à vingt-trois ans, il est lieutenant dans l'artillerie à pied de la Garde, puis change d'arme, fait, en 1913, un stage dans la marine et est, en 1914, enseigne puis lieutenant de vaisseau.

A la Révolution, il démissionne. Il est successivement dessinateur à Helsingfors, dans un atelier de construction navale, puis représentant de commerce, instituteur à Riga. En 1920, il est en France où il suivra le sort de nombre de ses compatriotes. S'il ne devient pas valet de chambre comme le héros de M. Jacques Deval dans *Tovaritch*, du moins exerce-t-il plusieurs professions assez humbles : scieur de bois à Saint-Raphaël, ouvrier aux constructions navales à Sartrouville, employé dans une assurance, de nouveau ouvrier aux constructions navales pour bateaux de plaisance. Depuis 1925, il dessine des plans de yachts.

La vie sentimentale et sexuelle de B... a été assez réduite. Longtemps onaniste, il a durant son adolescence une liaison sentimentale avec une jeune fille, puis entretient avec une maîtresse des relations assez espacées. Il est plus ou moins contraint de régulariser en 1916, mais, après le mariage, les relations deviennent de plus en plus rares. Un premier enfant peu de temps après le mariage, un deuxième en 1922. Mais les relations ont cessé depuis 1917 ! Divorce en 1929. B..., d'ailleurs, méprise l'acte sexuel qu'il trouve sale et, depuis 1917, vit chastement.

Si la vie sexuelle de B... est assez pauvre en incidents, on n'en peut dire autant de sa vie religieuse.

Né dans le luthérianisme, mais d'une famille de piété assez tiède, il semble n'avoir pas été, jusqu'à l'âge d'homme, préoccupé des problèmes religieux. En 1914, au cours de la guerre, son unité attaquée par des forces ennemies puissantes est en péril. La notion du danger imminent lui met dans l'esprit que la religion de Luther n'apporte pas assez de réconfort. Il abjure alors entre les mains de l'aumônier orthodoxe du bord.

En 1930, il est à Paris, vit dans la famille de son frère qui a épousé une catholique ; ses neveux lui font l'éloge de leur religion. Se rendant un jour à Deauville, il doit s'arrêter entre deux trains à Lisieux. Il connaît la vie de sainte Thérèse, il va prier à sa chapelle et, dans le train, au retour, a un *attendrissement* et verse des larmes. Conclusion, il se fait baptiser dans la foi catholique, mais l'année suivante, il revient à l'orthodoxie pure (ancien rite qui, paraît-il, se pratique à l'église de la rue Penel).

Incertitude religieuse, certes, mais jusque-là pas de mysticisme. J'aurais voulu que mon malade nous révélât des pratiques religieuses excessives, la recherche du divin par l'oraison, etc. Rien de tout cela, simplement des pratiques rigoureuses. Cependant, en septembre 1930, à l'occasion d'une neuvaine pour l'anniversaire de sainte Thérèse, la nuit, il est inondé de joie et de lumière. Il en conclut que Dieu lui donne pour porter sa croix une force surnaturelle. En novembre de la même année, il est préoccupé par son initiation au catholicisme ; il a à faire un voyage en banlieue et s'endort dans le train ; il a alors un *rêve mystique* : une communiante, qui était sainte Thérèse, devant un autel latin flanqué de deux chandeliers à sept branches. « Ma vision n'était pas colorée, elle est l'image de mon livre. Puis sainte Thérèse s'est avancée vers moi avec un sourire de modestie et de supplication comme une sœur.

« D'une voix très fraîche, claire, enfantine, détachée et nette : « Tu vois, dit-elle, j'ai fait tout pour « que tu en fasses partie ». J'ai pensé qu'il s'agissait probablement de l'Église catholique. »

Son frère nous dit que depuis cette époque il était déséquilibré, se mêlant de choses qui ne le regardaient pas, critiquant l'éducation insuffisamment religieuse de ses neveux. Il écrivit aux autorités ecclésiastiques, déclarant que l'Église ne faisait pas assez pour consoler le monde. L'an dernier il adressait à ses sœurs des lettres incohérentes. Il ne tenait que des propos religieux, déclarait qu'il n'y a pas que les saints qui ont été favorisés de révélations surnaturelles : il se disait à la source de l'union des Églises. Son livre de chevet était l'*Apocalypse*, livre étrange que l'on trouve entre les mains de la plupart des aliénés mystiques.

A-t-il eu des hallucinations auditives ? Le certificat de Clérambault les indique. Il les nie, mais parle de « paroles vivantes » qui lui viennent à l'esprit, qui pourraient être de cet ordre.

Depuis janvier 1934, il a des intuitions et des impulsions et, comme Mme Guyon, est obligé d'écrire, souvent sans savoir ce qu'il écrit, mais toujours des thèmes religieux. Naturellement il considère cette écriture automatique comme un don surnaturel. Depuis quelque temps, il dit que le diable habite chez lui.

Depuis trois ans, il habite avec sa mère, femme despotique et peu croyante qu'il n'a jamais pu souffrir. Séparé d'elle depuis des années, elle vivait à l'étranger avec ses autres enfants ; s'il l'a prise avec lui, c'est par un sentiment de devoir. Ils ne s'entendent pas. Sa mère, peut-être maladroite, lui fait des observations, raille ses excès religieux, se mêle de ses actes, l'espionne, nous dira B...

Dans la nuit du 2 au 3 novembre, qu'il a passée à copier des pages de son livre de prédilection l'*Apocalypse*, il s'endort vers 4 heures mais est bientôt réveillé par le Saint-Esprit, il est « travaillé » par l'inspiration d'écrire un message pour l'Église. Il est couché et écrit sur un sous-main. Sa mère lui dit, de sa chambre, d'éteindre la lumière. Il feint d'obéir, puis recommence d'écrire : « c'était l'ordre de Dieu ».

Sa mère se lève, lui enlève le papier, et le fixe dans les yeux ; il comprend alors qu'il y a en elle un esprit *contraire au sien*, et alors lui vient à l'esprit cette parole du Christ : « Qui aime son père, sa mère et ses proches plus que moi n'est pas digne de moi ». « J'ai réfléchi une minute, j'ai eu une inspiration qui m'a aidé, je me suis décidé, je suis allé dans la chambre de ma mère et je l'ai étranglée. » La malheureuse a eu juste le temps de prononcer le diminutif de Victor, *Vito*. Il serre, elle tombe, il continue de serrer, adressant à Dieu une

ardente prière pour demander le secours du ciel. « Ses forces faiblissaient, c'était fini. J'ai tenu assez longtemps afin de m'assurer qu'elle était bien morte. En l'étouffant, je lui ai donné ma plus grande preuve d'affection, car c'était le diable qui la possédait. » Il lui porte ensuite un coup de couteau peu pénétrant dans le côté gauche, puis essaie de mettre le cadavre sur le lit et n'y parvient pas.

A ce moment, fonctionne une chasse d'eau, il considère cela comme une approbation ; il y répond en tirant six fois la chasse d'eau, ce qui représente les six pointes de l'étoile de Salomon (?).

Il va ensuite déclarer à ses voisins qu'il a tué sa mère, on ne le prend pas au sérieux ; il remonte chez lui, fait sa toilette, puis, l'Évangile dans une poche, dans l'autre un livre de prières, il se rend à l'Église orthodoxe de la rue Penel où il avoue son crime, la police est prévenue et on l'arrête.

A la Santé, c'est l'éclosion ou du moins le développement d'un délire incohérent basé sur des interprétations, peut-être des hallucinations. Des incriptions faites par les locataires précédents ont été mises là pour lui. Un crâne avec les initiales A. A. (André, Alexandro, prénoms de son père) ; il lui trouve une ressemblance avec Alexandre III ; certaines phrases lues sur le mur rappellent des souvenirs d'enfance, une voix entendue est celle d'un flirt de son adolescence, une chemise sale et blanchie soudainement en la secouant, les agents, les gardiens ont pour lui des attentions, et un nouveau délire en partie rétrospectif se construit qui le conduira à l'infirmerie spéciale.

Sa mère n'est pas sa vraie mère, ce qui va sans doute inconsciemment atténuer son crime. En effet, toutes les femmes qu'il a connues ont eu pour lui plus d'attentions qu'elle-même. Son père est le fils du tsar Alexandre III et il se rappelle sa familiarité avec le dernier czar, une phrase à lui adressée au cours d'une revue, etc.

Il est le petit-fils d'Alexandre III et de sainte Thérèse de Lisieux. Il a, à la Santé, des pollutions plus ou moins volontaires où il fait intervenir la Sainte, car celle-ci lui « caressait le crâne ».

Par ailleurs, on le force à l'onanisme et à des mouvements obscènes du bassin, c'est le gouvernement français qui veut éprouver sa force sexuelle.

Aujourd'hui, il est assez réticent sur les dernières phases de son délire et avoue volontiers que tout cela est aléatoire.

Quant au meurtre de sa mère, il n'en a aucun remords ; il m'en a parlé en éclatant de rire : « C'était, me dit-il, le combat entre Dieu et le Diable. J'ai été guidé par les esprits. »

Il est absolument inconscient de sa situation : dans une lettre à sa sœur, il parle de son exil involontaire, « voyage à titre de colombe de la terre ». « De mon côté je me suis abandonné totalement à la volonté de Dieu, étant toujours prêt à payer de ma personne grâce au secours constant du ciel et en particulier de sainte petite Thérèse qui m'a fait bénéficier de grâces remarquables et extraordinaires. »

La bizarrerie de l'existence de cet individu, son apragmatisme sexuel, la variation des sentiments religieux, sont bien dans la note schizophrénique. Ce délire flou, sans systématisation, avec quelques hallucinations auditives et visuelles et le sentiment d'influence ; cette inconscience de l'énormité de son crime, cette ébauche de délire mégalomaniaque qui n'évolue pas, tout est en faveur du diagnostic de *psychose paranoïde au sens du professeur Claude.*

LES DIFFICULTÉS D'APPLICATION DE LA DIÉTÉTIQUE DANS LA PRATIQUE DES MALADIES DE LA NUTRITION

PAR

le Dr René FAU

(de Divonne)

Ancien chef de clinique à la Faculté de Paris.

La diététique est parmi les sciences paramédicales la seule qui n'ait pas encore obtenu droit de cité. Elle est négligée aussi bien dans sa théorie que dans son application. Théoriquement, l'ignorance est courante de la valeur calorifique d'un aliment, de sa teneur en sucre, de l'étape intestinale à laquelle correspond son assimilation, de la fermentation microbienne qui accompagne sa digestion. Pratiquement, on croit avoir fait assez lorsque l'on a remis au malade une ordonnance portant une liste de quelques aliments défendus. On ne se soucie pas le plus souvent de savoir si le régime que l'on vient d'ordonner sera appliqué ou même s'il est applicable. On ne s'en soucie pas parce qu'au fond on est persuadé que « cela ne sert pas à grand chose ».

C'est là un état d'esprit assez général, et tout article traitant de diététique tourne, bon gré mal gré, au plaidoyer.

Les raisons d'un pareil discrédit m'apparaissent nombreuses, et c'est, me semble-t-il, rendre service à la cause que je voudrais défendre que de les classer et de les analyser.

Elles apparaissent de trois ordres : les premières ressortissent à l'état d'esprit même du médecin, d'autres à l'insuffisance de connaissances spéciales les dernières aux erreurs mêmes et aux échecs de la diététique.

C'est une tendance générale de l'esprit médical d'aujourd'hui que de sacrifier toujours la thérapeutique au diagnostic. Tendance louable résultant d'un raisonnment logique : il est normal de faire passer la connaissance avant l'acte. Il est plus dangereux de s'en tenir à la première et de ne jamais passer au second. Je sais bien que la faute en est à notre faiblesse, à l'impuissance trop souvent constatée de nos thérapeutiques médicales. Il est bon de prendre acte de nos propres échecs et d'en tirer une leçon de modestie. L'erreur est de rester à ce stade : un tel mépris de la décision pratique frappe la connaissance médicale de stérilité. La curiosité d'esprit, pour être féconde, doit tendre à l'action.

Pratiquement, d'ailleurs, ne voit-on pas très souvent en matière médicale l'action prendre le pas sur la connaissance ? Dans un remarquable essai tout récemment paru, P. Jourdan a démonté rouage par rouage les étapes du raisonnement chirurgical et nous a montré comment bien souvent le chirurgien peut être conduit à un acte opératoire justifié en partant d'une base diagnostique incertaine (1)

Il en va de même pour le raisonnement médical, encore que l'indication thérapeutique y soit souvent moins impérieuse. Mais, qu'il s'agisse de pathologie interne ou externe, la connaissance et l'action sont aussi étroitement liées l'une à l'autre. Je crois que le culte exclusif que le médecin a voué à la connaissance des symptômes et à l'élaboration du diagnostic l'a conduit à négliger dangereusement le traitement. La diététique a été frappée de cet ostracisme au même titre que les autres branches de la thérapeutique. Mais là méfiance s'est pour elle aggravée de mépris et de méconnaissance. Non sans raison sans doute.

La diététique est, en règle générale, mal connue, et je voudrais en venir maintenant à la deuxième des raisons que j'annonçais : l'insuffisance de connaissances spéciales.

(1) P. JOURDAN, L'erreur et la faute en chirurgie. Marcel Vigné, éditeur, Paris, 1934.

Que mon ami Jourdan m'excuse de ne le nommer qu'ici. Pour ce que je dois à son beau travail de critique et de réflexion, je devrais le citer à chaque page.

Dans aucun autre domaine de la thérapeutique on ne voit comme dans la diététique la méconnaissance systématique élevée à la hauteur d'une méthode de raisonnement. Je n'en veux donner qu'un exemple. En cette matière, c'est l'opinion publique qui semble imposer au médecin sa ligne de conduite, et c'est ainsi que s'est formée peu à peu une petite thérapeutique courante qui n'a de commun avec la diététique que le nom.

Voici les principales règles de cette doctrine issue tout entière de la tradition populaire :

Les œufs sont à proscrire de tous les régimes.

Les légumes verts sont, dans l'ensemble, à écarter.

Tout intestin délicat doit manger des pâtes, du riz, et éviter les crudités.

Le résultat est un type d'ordonnance « standard » que l'on trouve appliqué à presque tous les malades du tube digestif :

Éviter : les œufs, le chocolat, les sauces, les épices, la charcuterie, les légumes secs, les crudités.

Manger de préférence : viandes rôties ou grillées, pommes de terre, pâtes, riz, fruits cuits, compotes.

Quand on songe que les œufs sont bien supportés par nombre de dyspeptiques et même d'hépatiques, que l'excès de féculents est à la base de bon nombre d'affections intestinales, on est obligé d'avouer que ce type d'ordonnance est un peu rudimentaire. Mais il est imposé par l'opinion publique, et l'un des maîtres éminents de la diététique à Paris se voyait obligé de s'élever encore tout récemment contre « la dictature des nouilles ». Dictature du préjugé et du mauvais empirisme.

Cette première ignorance, qui n'est en somme qu'une forme de faiblesse, n'est possible que parce que la conviction médicale en matière diététique n'est pas assise sur des bases solides.

L'inefficacité de la diététique et ses erreurs : il me faut maintenant aborder ces éléments essentiels du problème.

Cette inefficacité universellement constatée et raillée tient à deux causes. Je ne reviendrai pas sur la première : la diététique mal appliquée ne peut pas donner de bons résultats ; il y a là purement et simplement erreur d'indication thérapeutique.

La deuxième raison réside dans sa difficulté d'application : quelques exemples en donneront la mesure. Prenons le cas d'un malade vivant chez lui, mangeant sa cuisine. On lui prescrit un régime de viandes grillées, de légumes verts et de fruits crus. On peut voir de suite combien il

lui sera difficile de l'appliquer en plein hiver et combien ce lui sera en toute saison coûteux. La difficulté est la même pour un diabétique qui doit en plus peser certains de ses aliments, et plus grande pour un obèse qui doit les peser tous. Que le malade déjeune le midi au restaurant, et le cas n'est pas rare, qu'il soit obligé d'accepter de dîner en ville, et la difficulté s'accroît encore. Le résultat pratique est que le plus souvent le régime ordonné n'est suivi qu'un repas sur deux, un jour sur deux ou moins encore. Combien de malades constateront un jour avec satisfaction que depuis la veille ils ont enfin réussi à suivre leur régime ! On voudra bien admettre qu'un traitement aussi mal appliqué ne puisse donner des résultats satisfaisants.

Je crois que les erreurs d'indication d'une part, les difficultés d'application d'autre part suffisent à expliquer une bonne moitié des échecs de la diététique. Pour les autres insuccès, il faut sans doute les porter au compte de notre ignorance et croire qu'ils diminueront quand nous connaîtrons mieux la pathologie digestive. N'est-ce pas là l'attitude adoptée à l'égard des autres branches de la thérapeutique médicale ?

Pour essayer de réduire au minimum les difficultés d'application de la diététique, une solution s'imposait : elle a été essayée dans nombre de pays où fleurissent les instituts, cliniques et maisons de régime, dont nous n'avons jusqu'à présent en France aucun équivalent. Par là, la diététique aurait pu se sauver, reconquérir dans l'esprit du corps médical la place perdue. En fait, c'est par là qu'elle a achevé de se discréditer.

La clinique de régime comporte en elle-même une source d'erreurs et de fautes qu'il faut à tout prix éviter et qu'on n'a pas toujours su éviter.

Je ne veux pas parler ici des maisons qui n'ont de régime que l'étiquette, mais de celles seulement où l'ordonnance médicale est strictement appliquée. Parmi les erreurs les plus généralement commises, il en est de toutes sortes et qui méritent d'être isolées

La première réside, me semble-t-il, dans une collusion trop étroite de la direction médicale et de la direction administrative. Si le malade sait que le médecin est trop directement intéressé à la marche d'une maison de régime, il pensera aussitôt que seul compte pour ce médecin le résultat commercial : on le prolonge, on l'entretient, on l'exploite. Hypothèse bien souvent gratuite, j'en suis convaincu. Mais il faut prendre cet état d'esprit, très général d'ailleurs, du malade pour un fait acquis et se garder de donner à cette accusation un semblant de preuve. Cette séparation de pouvoir indispensable n'a pas été observée partout : et voici la première des erreurs commises.

La deuxième erreur réside dans une certaine soumission à la mode, dans une sorte de complaisance à flatter le goût secret qui porte le malade à aimer le mystère et le merveilleux. Le malade du tube digestif aime plus que tout autre la cure rapide, le médicament nouveau et de composition secrète, l'appareil à radiations diaboliques, et cela parce que le malade du tube digestif se double souvent d'un nerveux. De là le désir, pour hâter la guérison, de frapper l'esprit : de là les régimes curieusement formulés, les poudres désignées par une initiale, les diagrammes cabalistiques, les cages électriques, et les petites machines à faire des étincelles. Je ne vois rien là de condamnable en soi, si ces pratiques conduisent lus rapidement le malade à la guérison, car le eul but est de guérir.

Mais je crois que ces procédés, lorsqu'ils sont mis au jour, risquent de porter un coup mortel à la réputation du médecin qui les emploie et du même coup à l'éternelle victime, la diététique. Une bonne thérapeutique de régime doit pouvoir se passer de ces moyens accessoires, par trop éloignés de la saine tradition médicale.

La troisième erreur naît de la rigueur même que la maison de régime impose à la diététique. A force de systématiser les régimes, on risque de les immobiliser dans une formule. A force de les modeler sur les données de la chimie et de la physiologie, on risque d'ignorer le facteur vivant, la maladie dans sa diversité, la maladie que personne n'a pu encore enfermer dans des cadres rigides et inextensibles. La diététique doit s'inspirer de ces sciences que sont la chimie et la physiologie, mais elle n'est pas, — pas encore, — science elle-même. La pire erreur devient alors le dogmatisme diététique. Il conduit à imposer des régimes crus à des estomacs qui ne peuvent pas les digérer, il amène à prescrire des régimes de famine parce que, évalués en calories, ils sont théoriquement suffisants. En un mot, il fait perdre de vue le malade au profit de la maladie et la maladie elle-même au profit du régime. Il réussit enfin à faire négliger ces facteurs essentiels qui sont le goût et l'appétit : une cuisine de régime doit être avant tout une cuisine normale dans sa préparation culinaire, suffisante dans sa quantité ; elle doit enfin être particulière à chaque malade ; on ne peut pas faire des régimes pour chaque type de maladie, il faut faire un régime pour un malade.

C'est en méconnaissant ces vérités premières

qu'on laisse le malade et le médecin croire que régime est équivalent de famine et diététique synonyme de cuisine insipide. C'est en poussant jusqu'à ses dernières limites un dogmatisme diététique étroit que l'on arrive à faire de ces malades du tube digestif des psychiques uniquement préoccupés de la valeur de leurs assimilations et de la qualité de leurs selles.

Ces quelques réflexions critiques nous amènent à préciser quelles sont les qualités que l'on doit exiger d'une bonne diététique, dans sa conception et dans son application.

Des conclusions générales d'abord s'imposent quant à la conception de la diététique : si l'on veut qu'elle soit efficace, et applicable, il faut la concevoir simple et rationnelle.

Un bon régime doit être rationnel, c'est-à-dire suffisant en quantité et en calories, c'est-à-dire aussi équilibré, et contenant tous les aliments indispensables, dans des proportions correctes, c'est-à-dire enfin adapté à la maladie en cause.

Il doit aussi être simple : les calculs compliqués et exacts de rations en calories ne sont pas toujours indispensables, loin de là. A condition que le régime soit équilibré en gros, on peut se dispenser de peser tous les jours tous les aliments de la ration. Il ne faut pas oublier, non plus, que les valeurs en calories sont établies sur des moyennes, et que les régimes entièrement basés sur ces chiffres n'ont de la rigueur scientifique que l'apparence.

Au total, il vaut mieux établir un régime qui laisse au malade une marge suffisante d'indispensable fantaisie : on aura ainsi plus de chances d'obtenir de lui qu'il le suive. C'est la courbe de poids du malade qui viendra juger de la valeur du régime prescrit.

Un régime enfin doit être individuel : prescrit pour un malade, constamment sujet à revisions et à retouches. Il y a cependant des cas dans lesquels le régime est trop rigoureux, trop difficile à suivre : c'est ici que se place l'indication de la cure en maison de régime.

Dépouillée des erreurs que nous avons dénoncées, quels services peut-on attendre d'une organisation de régimes spécialisée ? Quelles en sont les indications ?

La première est celle des régimes rigoureux, d'application et de surveillance difficiles, et qui ne doivent être suivis que pendant un temps assez court.

La deuxième est celle des régimes qui doivent être constamment suivis, mais dont le « départ » est difficile : le but de la maison de régime est alors celui d'une véritable éducation alimentaire. Tel est le cas du diabétique, que la restriction brutale des hydrates de carbone laisse affamé et incapable d'organiser tout seul une alimentation nouvelle pour lui : il apprendra comment on peut se nourrir avec une ration très modeste de féculents.

Tel est aussi le cas du dyspeptique qui souffre surtout de mauvaises habitudes alimentaires invétérées : il apprendra à mieux équilibrer son régime, à mieux régler ses repas, à modérer la quantité des boissons qu'il absorbe. Mais il ne l'apprendra que si on l'a d'abord enlevé à son milieu et à ses occupations quotidiennes.

Tel est encore le cas du malade qui souffre de l'intestin et qu'il faut adapter à une cuisine faite sans graisse et sans beurre.

Tel est enfin le cas — si fréquemment rencontré — du malade chez lequel les troubles digestifs sont en rapport étroit avec des troubles nerveux : le rôle de la maison de régime est ici d'amener le malade à abandonner le régime qu'il s'était lui-même imposé et à reprendre une alimentation normale.

En conclusion, les indications de la cure en maison de régime peuvent se condenser en une seule difficulté d'application pratique d'un régime.

Ainsi conçue, dépouillée des erreurs théoriques et pratiques qui l'alourdissent depuis trop longtemps, nous croyons que la diététique mérite de reprendre sa place : celle d'une bonne méthode thérapeutique, susceptible d'échecs, mais capable aussi de beaux succès.

SUR LA PATHOGÉNIE DE L'ŒDÈME AIGU DU POUMON

OBSERVATIONS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

PAR LES DOCTEURS

N. KISTHINIOS et J. MENEGAKIS
Professeur agrégé de pathologie — Chef de laboratoire de physiologie
à la Faculté de médecine d'Athènes.

La question de la pathogénie de l'œdème aigu du poumon n'a pas encore trouvé sa solution, comme en témoigne la controverse qui eut dernièrement lieu entre l'École de Lisbonne (1) soutenant la théorie mécanique, et l'École de Rome (2) qui a insisté sur la théorie chimique. Il est certain que si on examine impartialement toutes les théories émises jusqu'à présent et qu'on veuille expliquer, au point de vue pathogénique, par une d'elles, tous les cas d'œdème aigu qui se présentent en clinique sous diverses circonstances, on sera obligé de conclure que cela est absolument impossible, et que, ou bien toutes les théories proposées sont fausses, ou il existe une part de vérité dans chacune d'elles.

C'est justement ce dernier point que nous acceptons nous-mêmes, en soutenant, par la présente communication, que la pathogénie de l'œdème aigu du poumon est multiple et, en règle générale, analogue à la pathogénie de tout œdème actif survenant d'une façon aiguë.

Pour nous bien faire comprendre, nous signalerons brièvement la théorie classique de chaque œdème actif (3), selon laquelle, pour que cet œdème se produise, doit intervenir un des facteurs suivants : 1° augmentation de la pression hydraulique intracapillaire ; 2° diminution de la pression intracellulaire ; 3° modification qualitative du sang, et 4° altération des cellules endothéliales produisant une augmentation de la perméabilité capillaire.

Nous rappellerons également les principales théories soutenues jusqu'à présent pour la pathogénie de l'œdème aigu du poumon, qui sont : 1° la théorie toxique ; 2° la théorie mécanique ; 3° la théorie nerveuse, et 4° la théorie mixte.

La *théorie toxique*, sur laquelle ont insisté Brouardel, Déboise et Dieulafoy, était, jusqu'en 1932, complètement abandonnée ; mais les recherches de l'École de Rome, faites sous la direction du professeur Frugoni par ses collaborateurs Peserico, Antoniazzi, Melli (2), etc., l'ont de nouveau remise à l'ordre du jour, car, selon les conceptions et les données expérimentales de ces auteurs, l'œdème aigu du poumon est dû à la libération et l'action sur le poumon des substances « histaminoïdes », dont on connaît l'influence œdématogène.

La *théorie mécanique*, soutenue en Allemagne par Welsch, Conheim et Fräntzel, et en France par Vaquez (4), Gallavardin, etc., attribue l'œdème aigu à un déséquilibre hydraulique des deux ventricules par insuffisance du ventricule gauche, qui provoque l'encombrement circulatoire de la petite circulation et l'augmentation de la pression capillaire dans cette dernière. Cette théorie est basée sur plusieurs constatations cliniques, faites surtout par Vaquez. Les principales d'entre elles sont : l'apparition d'un souffle systolique fonctionnel à la mitrale ; l'augmentation du volume du ventricule gauche, pouvant être radiologiquement contrôlée ; la fréquence des crises chez les aortiques, chez les hypertendus, etc. En plus, nombreuses données expérimentales plaident en faveur de cette théorie. On peut mentionner, entre autres, les résultats des recherches du professeur Padeska (de Lisbonne) et de ses collaborateurs, qui ont pu provoquer chez le chien l'œdème aigu du poumon par destruction partielle du ventricule gauche et par ligature de l'aorte ascendante.

La *théorie nerveuse*, appuyée par Bouveret et Teissier, qui admettaient une excitation du plexus nerveux péricardiaque causée par l'inflammation de l'aorte et ayant comme conséquence la dilatation réflexe des capillaires du poumon, a été soutenue par plusieurs auteurs. Nous citerons parmi eux Luisada, qui a provoqué, chez le lapin, l'œdème aigu du poumon par excitation sympathique, et A. Salmon (6), selon lequel l'action nerveuse se fait par l'intermédiaire du sinus carotidien ; pour cette raison, l'excitation sympathique (comme, par exemple, l'injection d'adrénaline, etc.) a une réponse parasympathique qui s'extériorise par la vaso-dilatation pulmonaire, la bradycardie, l'état syncopal et la polypnée, phénomènes, comme on sait, très caractéristiques de l'œdème aigu du poumon. Cette théorie nerveuse a fait l'objet d'une thèse remarquable de Papaphotis (7) soutenue en 1930 devant la Faculté de médecine de Paris.

Enfin la *théorie mixte*, due à Merklen, admet la coïncidence des phénomènes toxiques (chlorurémie), de l'insuffisance ventriculaire gauche et d'un facteur nerveux dont la signification, selon l'auteur, « dans un grand nombre de cas n'est pas négligeable ».

Étant donné qu'aucune des théories précitées n'est capable d'expliquer tous les cas d'œdème

aigu du poumon qui s'observent si souvent et dans des circonstances si différentes, voyons si chacune de ces théories est en mesure de donner la solution pathogénique dans un certain nombre de cas, c'est-à-dire de déterminer la cause de la brusque apparition d'un des facteurs qui sont nécessaires pour la production d'un œdème actif.

D'abord la théorie mécanique. Telle qu'elle est exprimée, elle peut expliquer l'augmentation de la pression capillaire dans la circulation pulmonaire et l'apparition de l'œdème aigu dans les cas où, le ventricule droit fonctionnant normalement, le ventricule gauche n'est pas capable de fournir son rendement habituel, à cause de son insuffisance brusquement manifestée (surtout si cette insuffisance préexiste à l'état latent, comme, par exemple, dans l'aortite et l'hypertension artérielle avec dilatation hypertrophique du ventricule gauche), l'encombrement circulatoire pulmonaire étant dû en pareille circonstance à un facteur mécanique créé en aval de la circulation pulmonaire. De la même façon peut être interprété l'œdème aigu du poumon qui complique la sténose mitrale, l'obstacle se trouvant de même en aval de la circulation.

Mais l'augmentation de la pression capillaire dans le poumon peut être également créée par un facteur se trouvant en amont de la circulation pulmonaire avec le même résultat, c'est-à-dire la production de l'œdème aigu du poumon. C'est sur ce point que nous désirons insister particulièrement.

D'après les travaux de Laubry et Tzanck, on admet aujourd'hui que la circulation normale du sang dans les tissus et les organes du corps est due à l'influence physiologique réciproque de la circulation de retour et de la circulation centrifuge, et que, cette dernière étant troublée, des syndromes pathologiques font leur apparition. Parmi ces derniers nous devons ranger l'œdème aigu du poumon qui est dû à une augmentation brusque du « coefficient de sécurité » de la circulation de retour.

Nous rappelons que ce coefficient peut être représenté par $\frac{M}{C}$, M étant la masse sanguine, et C la capacité des vaisseaux et des réservoirs du sang.

Si le dit coefficient s'accroît, soit en raison d'une grande augmentation de la masse sanguine, soit à cause d'une diminution excessive de la capacité des veines et des réservoirs, il se produit une véritable hypertension de la circulation de retour, s'exprimant de façons différentes selon la manière de l'apparition et l'intensité de cette hypertension, de son étiologie et du terrain sur lequel elle est établie.

Les mêmes auteurs ont remarqué que, dans certains cas, l'hypertension de la circulation de retour se développe très lentement, au point que les deux facteurs du « coefficient de sécurité » s'adaptent progressivement au nouvel état des choses, avec, comme résultat, l'hyperémie passive des organes et les œdèmes passifs, faits qui s'observent régulièrement dans les états d'insuffisance cardiaque confirmée et avec une étiologie purement mécanique.

Dans d'autres cas, au contraire, l'hypertension de la circulation de retour se développe si rapidement, que l'adaptation réciproque des deux facteurs devient impossible, et une grande quantité de sang est refoulée dans les cavités droites du cœur et dans la petite circulation.

Cette brusque évacuation de la circulation de retour à la petite circulation, au ventricule gauche et à la circulation artérielle, ne se fait pas habituellement sans dommages ; elle provoque, d'ordinaire, divers phénomènes, dont le caractère dépend, non seulement de la quantité du sang évacué, mais aussi de sa vitesse, de l'état des organes que le sang traverse et, enfin, des réactions de défense de l'organisme. C'est ainsi que, d'après Laubry et Tzanck, le passage du sang par les poumons se fait rarement sans accidents dramatiques dont le type est l'œdème aigu du poumon. Mais le passage par le cœur peut aussi bien donner lieu à l'apparition de phénomènes qui sont différents, selon l'état du muscle cardiaque et des valvules. Aussi, lorsque le cœur est absolument normal, peut-il conjurer toute menace de dilatation ; mais s'il présente une lésion primitive ou secondaire du myocarde, la dilatation se produit, et l'insuffisance aiguë du ventricule gauche s'installe, avec, comme conséquence fréquente, l'œdème aigu du poumon ; la même chose, d'ailleurs, peut se produire si le passage du sang par le cœur est empêché par l'existence d'une lésion valvulaire et, surtout, de la sténose mitrale.

On s'aperçoit donc que l'œdème aigu du poumon mécanique (par augmentation brusque de la tension capillaire) peut se produire par des causes se trouvant en amont de la circulation pulmonaire, et cela est corroboré par nos expériences, dont il découle qu'après l'injection intraveineuse d'une dose suffisante d'adrénaline (expérience de Hallion) chez le lapin, on se trouve bien devant l'œdème aigu du poumon, lorsque la communication de la circulation de retour avec la circulation pulmonaire se fait normalement, mais, en revan-

che, il ne se produit jamais quand cette communication est empêchée, si, par exemple, on ligature la veine porte. Les expériences que nous allons citer en font foi :

EXPÉRIENCE I. — Dans le laboratoire de physiologie de l'Université d'Athènes, le 30 décembre 1934. Lapin mâle, poids 1 660 grammes. Sans narcose. Injection intraveineuse d'un centimètre cube d'une solution à un millième d'adrénaline « Chropi ». Trois minutes après, l'animal est pris de convulsions, et cinq minutes plus tard, un liquide rosé et mousseux s'écoule de sa bouche. Après la mort rapide de l'animal, l'autopsie démontra que les deux poumons étaient pris par l'œdème, et la coupe des poumons laissa couler un liquide manifestement séro hémorragique. L'examen histologique, auquel a procédé M. Elefthériou, chef de laboratoire d'anatomie pathologique de l'Université d'Athènes, a établi que : la plupart des alvéoles étaient pleins d'un liquide homogène, hyaloïde, sans éléments cellulaires (œdème). Plusieurs d'entre eux, et surtout ceux qui se trouvent dans le voisinage des vaisseaux hyperémiques, étaient pleins de globules rouges. On observa encore, dans certains points, un catarrhe léger des cellules épithéliales, ainsi que la présence de quelques leucocytes. Les artérioles étaient fortement hyperémiques, et les bronches présentaient, dans leurs lumières, de la mucine, quelques cellules épithéliales détachées et de nombreux globules rouges détruits.

Conclusion : Œdème du poumon. Forte hyperémie des vaisseaux avec hémorragie périvasculaire. Légère endo et péribronchite.

EXPÉRIENCE II. — Dans le laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine d'Athènes, le 13 novembre 1934, Lapin mâle, poids 1 480 grammes. Sans narcose. Ouverture de l'abdomen avant l'injection. Écartement des viscères avec les précautions d'usage, ligature de la veine porte, remise des viscères à leur place normale et fermeture de l'abdomen par suture. Injection intraveineuse d'un centimètre cube de solution à 1 p. 1000 d'adrénaline « Chropi ». L'action toxique de l'adrénaline se manifeste dix minutes après l'injection, et l'animal meurt sans présenter aucun signe d'œdème aigu du poumon. L'autopsie montre que les poumons sont anémiques, avec consistance normale, et ne présentent pas d'œdème. L'examen histologique, fait par M. Elefthériou, a montré un parenchyme pulmonaire absolument normal. Les viscères abdominaux étaient considérablement congestionnés.

Plusieurs expériences de même genre ont donné des résultats analogues avec des variantes insignifiantes (par exemple, dans un cas le lapin est mort deux heures après l'injection) ne pouvant pas influencer nos conclusions générales.

Nous pensons que de ces expériences découle sans conteste la signification de la circulation de retour — soutenue déjà par Laubry et Tzanck— dans la genèse de certaines formes d'œdème aigu du poumon, et, surtout, de celles qui sont dues aux facteurs neuro-endocriniens, par augmentation de la pression capillaire dans la circulation pulmonaire et à la suite d'une action qui se fait dans un territoire se trouvant en amont de la petite circulation. Ces cas doivent être pris en considération parallèlement à ceux qui sont dus à une cause se trouvant en aval de la dite circulation.

La théorie toxique peut expliquer et englober les cas dans lesquels l'action toxique provoque, tantôt une altération des parois des vaisseaux (gaz toxiques, etc.) qui deviennent ainsi plus perméables, tantôt des modifications biochimiques du sang (chlorurémie, etc.).

La théorie nerveuse peut s'appliquer et faciliter l'interprétation de certains cas d'œdème aigu qui se présentent au cours de lésions du système nerveux central ou périphérique, bien qu'aboutissant indirectement à la théorie mécanique, le résultat final étant toujours la dilatation des capillaires et l'augmentation de leur pression.

La théorie mixte, enfin, peut contribuer à l'explication de certains cas très difficiles, dans lesquels chacun des trois facteurs (mécanique, toxique et nerveux) semble concurremment participer.

Il reste, néanmoins, toute une série de cas ne pouvant trouver une interprétation pathogénique par une des théories précitées, comme, par exemple, les cas d'œdème aigu observés au cours de certaines broncho-pneumonies grippales, de certaines pneumonies au cours de la gestation, de la paracentèse thoracique, etc.

Pour cette raison, nous sommes amenés, basés sur les expériences et les observations connues, à proposer une nouvelle classification pathogénique, dans laquelle tous les cas, sans exception, trouvent leur classement et leur explication pathogénique. D'après cette classification, que nous présentons comme conclusion finale de notre travail, nous pouvons distinguer des œdèmes aigus du poumon dus :

a. A des causes résidant en aval de la circulation pulmonaire (oreillette gauche, ventricule gauche, et système artériel), comme, par exemple, l'insuffisance aiguë du ventricule gauche, la sténose mitrale, etc. ;

b. A des causes dont l'action a lieu sur la circulation pulmonaire elle-même ou se manifeste sur elle, comme, par exemple, l'altération des vaisseaux pulmonaires et de leurs capillaires, ainsi que la modification de leur calibre (influence de substances toxiques, de toxines, de facteurs nerveux, etc.), la diminution de la pression tissulaire (paracentèse thoracique, etc.) et les modifications biochimiques du sang (hyperchlorémie, hyperpotassémie, etc.) ;

c. Et à des causes dont l'action se manifeste

en amont de la circulation pulmonaire (système veineux, circulation de retour), comme la pléthore sanguine évacuée de la circulation de retour à la circulation pulmonaire (néphrite avec oligurie ou anurie, etc.) ou augmentation brusque du coefficient de sécurité de la circulation de retour à la suite de facteurs endocriniens, nerveux ou mécaniques, comme nous l'avons précédemment exposé en détail.

Bibliographie.

1. COELHO et ROBERTA, Le facteur mécanique dans la pathogénie de l'œdème aigu du poumon (*Ann. de méd.*, octobre 1934).

2. MELLI (Rome), A propos de la pathogénie de l'œdème aigu du poumon (*Ann. de méd.*, juin 1934).

3. C. MÉLISSINOS, *Anatomie pathologique*, t. I, p. 137.

4. H. VAQUEZ, Maladies du cœur. J.-B. Baillière et fils, édit., Paris 1928.

5. GALLAVARDIN, *Archives des maladies du cœur*, 1921, p. 262.

6. A. SALMON, Sur quelques points obscurs dans la pathogénie de l'œdème aigu du poumon (*Minerva medica*, 25, 1934).

7. PAPAPHOTIS, De la part jouée dans la pathogénie de l'œdème aigu du poumon par les troubles vago-sympathiques (Thèse de Paris, 1930).

8. MERKLEN, Leçons sur les troubles fonctionnels du cœur. Paris, 1908.

9. N. KISTHINIOS, La circulation de retour et sa signification clinique. Mémoire pour l'agrégation. Athènes, 1933.

10. BARD, Nature et mécanisme pathogénique de l'œdème aigu du poumon (*Presse médicale*, 27 novembre 1926).

11. DOUMER, L'œdème aigu du poumon. Doin et Cie, édit., Paris. — Le rôle du système dans le déterminisme de l'œdème aigu du poumon (*Echo méd. du Nord*, 14 janvier 1933).

12. FRUGONI, L'œdeme pulmonara acuto. Pozzi, Rome, 1931.

13. GIRAND COSTA, Le rôle de la circulation veineuse dans l'œdème aigu du poumon (*Presse médicale*, avril 1931).

14. LUCHARDT et CARLSON, Vaso-motors vagus due to pulmonary vessels (*Amer. Jour. phys.*, 72, 1921).

15. POZZI, Œdème pulmonaire aigu et appareil circulatoire (*Annales de méd.*, 1931, p. 294).

Travail du Laboratoire de physiologie (Directeur : professeur Dontas) et de la première Clinique universitaire (Directeur : professeur Liviératos) de la Faculté de médecine d'Athènes.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Sur la bactériologie d'une épidémie de méningite cérébro-spinale observée à Maracay (Venezuela).

P. DEL CORRAL (*Rev. de Med. y Cir. de la Clinica Maracay*, n° avril 1935) a, au cours d'une épidémie de méningite cérébro-spinale, isolé un germe qu'il considère, jusqu'à plus ample informé, comme un pneumo-méningocoque protéiforme. Ce germe a, sur les divers milieux solides, donné des colonies identiques : gouttes de rosée virant secondairement au blanc gris. La morphologie est celle du méningocoque sur les milieux solides et celle du pneumocoque sur les milieux liquides. Le germe est tantôt Gram-positif, tantôt Gram-négatif. Les inoculations de liquide céphalo-rachidien à la souris ont tué l'animal en cinq jours. Après trois repiquages, la souris est tuée en douze heures, par l'injection intrapéritonéale, mais résiste à l'injection sous-cutanée. Après vingt-deux repiquages, la culture tue la souris en six heures, si on l'injecte sous la peau, en quatre jours si on l'injecte dans le péritoine.

Le macaque a par contre résisté à l'inoculation méningée.

La fermentation des sucres a permis d'affirmer l'identité des huit souches provenant de sept sujets différents. Le germe a fait fermenter le glucose, le lévulose, le maltose, le saccharose. La mannite a donné une réaction douteuse. Le lactose n'a pas viré. Le phénomène de Neufeld a été négatif. Il s'agirait d'un germe proche à la fois du pneumocoque et du méningocoque, mais non identique à ceux-ci. L'analogie serait plus grande avec *Diplococcus crassus*. Au point de vue étiologique, l'auteur souligne que l'épidémie a coïncidé avec une vaccination antivariolique massive de la population.

M. DÉROT.

La sécrétion interne de l'ovaire et la goutte.

MARAÑON et IBAÑEZ (*Anales de Medicina interna*, t. III n° 22, décembre 1934, p. 1143) montre que la goutte est l'apanage presque exclusif de l'homme. La sécrétion testiculaire paraît favoriser le trouble du métabolisme qui caractérise la goutte. La sécrétion ovarienne le freine. De fait, les expériences réalisées par l'auteur paraissent démontrer que la folliculine mobilise l'acide urique des tissus et amène son élimination par l'urine.

Chimie et biologie du bacille de Koch.

Pour L.-L. SILVA, R. CARCAMO et R. CARCAMO fils (*Rev. Brasil. de Tuberculose*, an IV, n° 21, juin 1935, p. 1469) les extraits bacillaires donnent lieu à trois ordres de réaction : une réponse irritative et congestive non spécifique, une réponse mésenchymateuse spécifique, avec développement de cellules épithélioïdes, de cellules géantes et caséification ; une réponse mésenchymateuse non spécifique, avec multiplication des fibroblastes, des plasmocytes, lymphocytes, etc. La première réaction peut être obtenue avec les différentes parties du bacille, la seconde dépend de la présence d'acide ptioïque dextrogyre.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

CHAIRE DE THÉRAPEUTIQUE

LE BON SENS EN THÉRAPEUTIQUE

LEÇON INAUGURALE

(13 Novembre 1935)

PAR

M. le Pr Paul HARVIER

Monsieur le Doyen,

Mes premières paroles seront de remerciement pour la bienveillante présentation que vous avez bien voulu faire à nos étudiants de leur nouveau professeur de thérapeutique.

La confiance que vous m'avez déjà témoignée et que vous me renouvelez publiquement aujourd'hui, j'aurai à cœur de la justifier, en mettant toute mon activité et toute mon expérience au service de l'enseignement dont je prends aujourd'hui la direction.

Je voudrais pouvoir réaliser, dans ma sphère, l'idéal dont votre initiative nous a donné l'exemple: votre esprit méthodique et organisateur, votre souci de mieux-être pour tous ceux qui travaillent ici, sous l'égide de votre intelligente autorité, ont puissamment contribué au rajeunissement de notre Faculté, à son embellissement, à son confort, je dirai plus, à son rayonnement. Récemment encore, vous avez su réunir et mettre en valeur les trésors artistiques qu'elle renferme ; vous avez voulu les faire connaître, parce qu'en rehaussant la beauté de notre maison, vous avez eu conscience de la faire aimer davantage.

Soyez assuré, monsieur le Doyen, que vous me trouverez toujours à vos côtés, prêt à aider votre effort et à soutenir vos initiatives, pour le bien de nos étudiants et pour l'honneur de notre Faculté, encore plus vieille de gloire que d'années.

Messieurs les Professeurs, mes chers Collègues,

Je veux aussi, au début de cette première leçon, en ce jour que j'ai tant souhaité, vous exprimer à nouveau toute ma gratitude.

Vous avez bien voulu, à l'unanimité de vos suffrages, me juger digne d'assurer la direction de cette chaire à laquelle j'ai été attaché comme agrégé. Votre bienveillante estime a voulu trouver dans mon passé les garanties de mon avenir. Je ne démentirai pas ces assurances, et je m'efforcerai de mériter votre confiance.

Je succède, dans cette chaire, à deux Maîtres qui m'ont affectueusement associé à leur enseignement et dont la présence ici m'est infiniment sensible. Je sais tout le chemin qu'il me reste à parcourir, pour les égaler l'un et l'autre. Ils seront les exemples que je m'appliquerai à suivre.

Je ne veux avoir désormais plus grand souci que de servir, de mon mieux, les intérêts de notre Maison.

Mesdames, Messieurs, mes chers Amis,

La présence dans cet amphithéâtre de tous ceux qui me sont chers, de mes proches, de mes Maîtres, de mes élèves et de mes amis, fait naître en moi un sentiment que je ne saurais cacher, fait à la fois de douceur, de respect et de reconnaissance.

A vous tous, qui avez voulu ce soir me faire cortège et donner à cette leçon inaugurale la consécration de votre estime et de votre affection, je dis mes remerciements émus.

L'inoubliable atmosphère de sympathie qui m'entoure galvanisera mes forces et soutiendra ma volonté, si périlleux que me paraisse l'honneur de succéder, dans cette chaire, aux Maîtres éminents qui l'ont illustrée.

Leurs noms sont parmi les plus grands de la Médecine française. C'est Alibert, c'est Trousseau, c'est Grisolle, ce sont Germain-Sée, Gubler, Hayem, Landouzy, Gilbert, pour ne citer que les disparus.

Evoquer leur souvenir, c'est réveiller à la fois ma fierté et mon angoisse, car qui ne serait fier de leur succéder, mais qui se sentirait capable de les remplacer ?

Quelque chose d'eux reste encore dans ces murs. Il me semble qu'eux aussi, à cette heure où respectueusement j'évoque leur grande mémoire, viennent m'apporter le précieux encouragement et le guide admirable de leur exemple.

Je sens toute la valeur de l'honneur qui m'échoit : je saurai ne point y faillir.

Mais cet honneur, je dois le reporter, pour une grande part, sur ceux qui ont été mes maîtres, les artisans de ma vie et de mon éducation médicales.

Hélas ! Beaucoup d'entre eux ont disparu ! Mais, dans mon cœur, j'ai conservé vivants leur souvenir et leur image ; je les vois ; j'entends leurs conseils et leurs leçons ; je revis ces heures précieuses de travail et d'intimité, qui font le charme si profond de notre profession.

Ernest Mosny et Henri Triboulet ont été mes Maîtres. Ils étaient tous deux de parfaits cliniciens et d'excellents hygiénistes et, à divers titres, j'ai beaucoup profité de l'expérience de ces deux hommes, à la mémoire desquels je veux aujourd'hui rendre hommage.

J'ai été l'interne de Pierre Teissier, à une époque où il n'était encore qu'agrégé. Pathologiste érudit, clinicien hors pair, Teissier tenait de son maître Potain l'art de la séméiologie, et c'est à son école que j'ai compris l'importance d'un examen clinique minutieux, rigoureusement et méthodiquement conduit.

Je revois encore ce Maître, d'une grande distinction d'allure et d'esprit, qui vous tenait sous le charme par la clarté de son intelligence, la précision de sa pensée et la sobre élégance de forme qu'il savait lui donner, dont le calme apparent masquait une vive sensibilité et une aimable bonté.

Teissier incarnait, pour moi, une sorte d'aristocratie de notre profession. C'était un Maître de grande race. C'était aussi un magnifique éducateur par sa haute valeur morale et par son irréprochable conscience, et je ne saurais me proposer à moi-même d'exemple plus parfait que celui qu'il nous a laissé.

Je tiens aussi à saluer respectueusement la mémoire de mon maître Debove, dont le scepticisme, tout de surface, n'était que la forme attrayante d'une philosophie morale et d'un imperturbable bon sens. Argumentateur sévère et impitoyable, il fut pour moi, comme tous ses internes, un initiateur et un guide, et c'est à lui sans doute que je dois d'aimer l'enseignement.

Enfin, je veux évoquer, de tout mon cœur reconnaissant, le nom de Victor Hutinel, un des Maîtres les plus recherchés et les plus écoutés de la Pédiatrie française, dont je fus successivement l'interne, puis le chef de clinique. Observateur impeccable, clinicien incomparable, enseigneur de premier ordre, Hutinel fut pour moi l'éducateur par excellence. Son sens droit, sa ronde bonhomie, la finesse un peu madrée de son esprit, marquaient son enseignement d'une empreinte originale et bien personnelle. Je garde dans ma mémoire le souvenir de ses judicieux conseils et je tiens à dire, en ce jour qu'il eût été heureux de vivre, toute l'affectueuse reconnaissance que je garde à ce Maître éminent.

Heureusement, je n'ai pas seulement à évoquer de pieuses mémoires, puisque j'ai la joie de voir encore, ce soir, réunis autour de moi pour me recevoir parmi vous, quelques-uns de mes Maîtres, auxquels je tiens à dire toute mon affectueuse gratitude.

Monsieur Souques, ce n'est pas sans émotion que je vous vois ce soir auprès de moi. C'est toute une partie de mon jeune passé d'interne qu'évoque pour moi votre présence ici. C'est le souvenir des jours où l'on sait déjà suffisamment pour désirer d'apprendre davantage, où l'on cherche, dans les regards du Maître, comment il faut voir, et dans sa méthode, comment il faut faire.

J'admire, encore aujourd'hui, la conscience scrupuleuse avec laquelle vous examiniez vos malades et j'ai gardé le souvenir de votre critique attentive et rigoureuse.

Je vous dois tout ce que je sais de neurologie et beaucoup de ce que je sais de médecine. Dans ce que je suis aujourd'hui, vous avez votre large part, et je suis heureux de pouvoir vous en exprimer ce soir toute ma gratitude.

Monsieur Claude, je ne saurais assez vous remercier pour les conseils précieux que vous m'avez donnés et pour la sympathie que vous n'avez jamais cessé de me témoigner, depuis l'année déjà lointaine où je fus votre interne provisoire au vieil hôpital Cochin. Et j'ai trop senti, en plusieurs circonstances de ma carrière, le prix de votre appui bienveillant, pour ne pas vous assurer, à nouveau, publiquement, de mon infinie reconnaissance.

Monsieur Nobécourt, vous étiez l'agrégé d'Hutinel, pendant les années que j'ai passées auprès de notre Maître commun. J'ai vécu, pour ainsi dire, dans votre sillage. Vous m'avez donné l'exemple d'une méthode impeccable ; j'ai largement profité de votre érudition et de votre expérience, et je vous remercie et de votre enseignement et de toute la sympathie qu'en plusieurs occasions vous avez bien voulu me manifester.

Monsieur Carnot, je n'ai pas eu de plus grand bonheur que le jour où, par un hasard providentiel, je suis devenu votre interne.

Frais émoulu du concours de l'Internat, avide de m'instruire, j'étais enthousiasmé de me sentir sous la direction d'un Maître jeune, actif, d'une curiosité d'esprit toujours en éveil, d'une imagination et d'une ingéniosité surprenantes. J'étais fier, je puis l'avouer tout bas, de trouver mon nom associé, de si bonne heure, à vos travaux, mais je n'étais pas moins séduit — et cela je puis le dire tout haut — par votre modestie et par votre grande simplicité.

Depuis cette année d'Internat, je n'ai pas eu de conseiller plus sûr. Vous m'avez nommé médecin des hôpitaux. Vous m'avez nommé agrégé. Vous avez bien voulu me permettre de continuer à travailler près de vous, en m'acceptant comme collaborateur, tant dans votre service d'hôpital que

dans votre enseignement de la Faculté. Et c'est en devenant votre agrégé, qu'à vos côtés, j'ai appris à aimer la Thérapeutique.

La sollicitude avec laquelle vous avez préparé mon entrée dans cette maison me remplit d'émotion. Vous m'avez conduit, pour ainsi dire par la main, jusqu'à cette chaire que vous avez occupée vous-même avec tant d'autorité.

Ai-je besoin de rappeler qu'en 1919, au lendemain de la guerre, alors que vous en deveniez vous-même le titulaire, vous avez eu à cœur de créer un enseignement de la thérapeutique moderne, qui a marqué une étape nouvelle, et que vous vous êtes montré, ici comme partout où vous êtes passé, un esprit novateur et réalisateur.

Tous, dans cet amphithéâtre, savent ce que je vous dois, mais tous connaissent aussi les sentiments d'affection profonde qui m'unissent à vous.

J'ai toujours trouvé près de vous un accueil si paternel et si simple, et j'ai tant ressenti, en de nombreuses circonstances, le prix et la fidélité de votre amitié, qu'il m'est difficile de trouver des mots pour vous exprimer, dans le cadre solennel de cet amphithéâtre, toute l'affection de mon cœur.

Je veux seulement vous dire aujourd'hui, sans effaroucher votre modestie, que c'est pour moi fierté et joie de vous rendre, dans cette chaire qui fut vôtre, un hommage public de respectueuse gratitude et d'attachement et de vous assurer que mon plus cher idéal sera de continuer votre tradition et de me montrer digne de vous.

***

Et maintenant que j'ai accompli, trop imparfaitement à mon gré, l'acte de gratitude qu'une heureuse tradition permet au début de toute leçon d'ouverture, je veux m'adresser à vous, mes futurs élèves, pour vous dire comment je conçois l'enseignement, dont je prends la charge aujourd'hui.

Messieurs les étudiants,

Cette leçon, qui n'a rien d'un discours académique, et qui n'emprunte sa solennité qu'à la qualité de ceux qui m'entourent, a pour titre :

Le Bon Sens en Thérapeutique.

« Le bon sens, écrit Descartes, au début du *Discours de la méthode*, est la chose du monde la mieux partagée : car chacun pense en être si bien pourvu, que ceux mêmes qui sont les plus difficiles à contenter en toute autre chose n'ont point coutume d'en désirer plus qu'ils en ont. »

Et, quelques lignes plus loin, vous pourrez lire : « Le bon sens ou la puissance de bien juger et de distinguer le vrai d'avec le faux ». Et plus loin encore : « Ce n'est pas assez d'avoir l'esprit bon, le principal est de l'appliquer bien ».

En me réclamant de la doctrine du bon sens, je voudrais étudier avec vous, ce soir, la valeur de la Thérapeutique, ses certitudes, mais aussi ses incertitudes et ses illusions, ses dangers et ses abus. Je voudrais vous montrer aussi en quoi le bon sens gouverne l'application de la thérapeutique.

***

Et d'abord, quelle est la valeur de la thérapeutique ? Peut-on lui faire confiance ?

Un certain nombre de médecins ne croient pas à la thérapeutique, quoiqu'ils en vivent. Permettez-moi d'examiner rapidement devant vous les raisons de ce scepticisme :

Les uns sont sceptiques par nature ou par caractère ; ils doutent de tout, « ne doutent que pour douter et affectent d'être toujours irrésolus ».

D'autres sont sceptiques par esprit d'imitation, par une sorte de mimétisme : ils ont été sous la coupe de Maîtres qui ne croyaient pas à la thérapeutique, et depuis... ils n'ont pas appris à regarder autour d'eux.

D'autres sont sceptiques par expérience : découragés par les hésitations et les incertitudes de nos médications, ils n'ont pas su ni voulu comprendre la thérapeutique.

Et je laisserai, naturellement, de côté ceux qui sont sceptiques par ignorance...

A l'opposé des sceptiques, se placent les crédules, ceux qui croient trop à la thérapeutique, qui s'exaltent vite et qui admettent tout, sans prendre la peine de chercher si leur enthousiasme repose sur des réalités et si leur conviction s'appuie sur des bases suffisamment solides.

La vérité est qu'un médecin, doué de bon sens, doit se tenir à égale distance d'un scepticisme déprimant et d'une crédulité exagérée, dont la naïveté n'est pas sans danger, puisqu'elle conduit naturellement à une thérapeutique inutile, sinon inopportune.

Il doit se tenir dans cet état d'esprit qui caractérise « le doute méthodique », ou « scientifique ».

Si le doute est justifié en médecine par la complexité et les difficultés de la recherche, par l'évolution constante de nos théories et de nos idées, qui fait que la vérité d'aujourd'hui sera peut-être l'erreur de demain, il l'est bien davantage encore en thérapeutique, surtout lorsqu'on abuse de ces

médicaments nouveaux, dont les soi-disant vertus n'ont pour base que des assertions hasardées, presque toujours démenties par les faits ultérieurs mieux étudiés.

Le médecin, doué de bon sens, se refuse d'avoir des opinions définitives. Il sait que son esprit est faillible ; il connaît les limites de son savoir. Il n'obéit à aucune théorie et ne s'en laisse imposer que par les faits, bien observés.

Le doute méthodique n'est pas une attitude : c'est un procédé d'étude et d'analyse, générateur de progrès.

Peut-on, en toute bonne foi, nier que la thérapeutique — je ne parle que de la thérapeutique médicale — guérisse les malades ou permette, pour le moins, d'appréciables survies ?

Qui songerait à discuter que le sérum de Roux guérit la diphtérie, que le mercure, les dérivés du bismuth et de l'arsenic agissent efficacement contre la plupart des manifestations de la syphilis, que l'iodure de potassium guérit les mycoses, que l'émétine est le remède spécifique de l'amibiase et l'antimoine celui des leishmanioses ?

Qui contesterait les effets du bromure et du gardénal dans le mal comitial et ceux de la radiothérapie dans les néoplasies bénignes ou malignes, les leucémies, les teignes, les névralgies rebelles ?

Comment douter de l'action de la digitale dans certaines insuffisances cardiaques, de l'insuline dans le coma diabétique et de beaucoup d'autres médications qui, bien qu'elles ne guérissent pas les malades, parviennent à rendre supportable leur existence ?

La Thérapeutique qui ne fut, pendant de longues années, que l'art de guérir, est devenue, ce qui est mieux, l'art de prévenir, et sa valeur préventive est encore plus importante que sa valeur curative. L'actiou protectrice des diverses vaccinations contre les maladies infectieuses est indiscutable. Sans parler de la vaccination jennérienne qui a fait disparaître la variole, n'oubliez pas que la vaccination a fini par avoir raison de la fièvre typhoïde dans les armées alliées, dès la fin de la première année de la guerre.

Sans doute, ces thérapeutiques préventives appartiennent à un passé déjà trop lointain pour susciter votre enthousiasme, mais regardez, plus près de vous, les résultats impressionnants de la vaccination antidiphtérique et des vaccinations récemment découvertes contre le typhus exanthématique et la fièvre jaune...

Cette brève évocation ne suffit-elle pas pour justifier votre confiance en la Thérapeutique ?

Certes, la liste est encore restreinte des médicaments et des médications véritablement efficace mais ne peut-on reconnaître déjà, en toute loyauté, les acquêts thérapeutiques importants, faits dans ces vingt-cinq dernières années, acquêts qui nous permettent de guérir aujourd'hui des maladies que nous considérions naguère comme au-dessus de nos possibilités ?

***

C'est qu'aujourd'hui la Thérapeutique se réclame d'un esprit scientifique. Elle a franchi l'étape du dogmatisme. Si, par certaines de ses pratiques, elle relève encore de l'empirisme, ce n'est pas sans s'en rendre compte, ni sans savoir qu'elle y a recours.

Je n'entreprendrai pas, rassurez-vous, l'histoire de la Thérapeutique. « Lorsqu'on est trop curieux des choses qui se pratiquaient aux siècles passés, dit encore Descartes, on demeure ordinairement fort ignorant de celles qui se pratiquent en celui-ci. »

Depuis plus d'un demi-siècle, la Thérapeutique s'appuie sur des bases scientifiques solides. Elle s'efforce à bâtir sur le roc et non plus sur le sable. Elle sait qu'elle ne peut vivre et se développer qu'à l'aide de connaissances précises, empruntées à d'autres disciplines médicales, à la pharmacologie comme à la physiologie, à la chimie comme à la physique ou à la physico-chimie. N'en est-il pas de même, d'ailleurs, pour toutes les sciences, qui se fécondent réciproquement ?

Elle s'est laissé pénétrer d'un esprit nouveau, qui lui a fait adopter les techniques et les méthodes des sciences expérimentales. Elle est devenue elle-même, tout au moins dans certaines de ses parties, une science véritable, conditionnée par le déterminisme expérimental le plus rigoureux. On pourrait même ajouter qu'elle s'efforce de porter le rigorisme expérimental jusqu'au lit des malades.

Il serait sans intérêt de vous énumérer tous les enseignements que la Thérapeutique tire des autres sciences. Laissez-moi seulement vous en indiquer quelques-uns.

A la Botanique, elle demande la connaissance des plantes médicinales, à la Pharmacologie la théorie des médicaments et de leur emploi, à la Physique l'énergie des ondes de toute longueur et des vibrations de l'éther, à la Bactériologie les sérums et les vaccins.

Toutes ces sciences que vous qualifiez, un peu dédaigneusement, de sciences accessoires, sont réellement fondamentales, puisqu'elles fournissent à la Thérapeutique ses armes les plus puissantes.

Je voudrais encore vous montrer, par quelques exemples, comment vos études antérieures de

physiologie, qui vous ont été nécessaires pour comprendre la pathologie, ne vous seront pas moins indispensables pour comprendre la thérapeutique.

L'enseignement de la Pharmacologie vous a déjà fait saisir tout l'intérêt des méthodes physiologiques, pour fixer l'activité d'un glucoside comme la digitaline, ou la toxicité d'un corps synthétique comme l'arsénobenzol, et pour étalonner un sérum antitoxique comme le sérum antidiphtérique ou une hormone comme l'adrénaline.

A la base d'une autre branche importante de la thérapeutique, la *Diététique*, vous retrouverez encore la physiologie.

Le problème alimentaire n'a-t-il pas été transformé, le jour où les physiologistes, entreprenant des recherches systématiques sur l'alimentation rationnelle de l'homme, nous apprirent que celui-ci a besoin, non seulement d'une ration quantitative d'aliments, lui fournissant l'énergie calorique nécessaire, mais encore de principes nutritifs, agissant à des doses infinitésimales, et cependant indispensables pour assurer son existence, son développement, sa reproduction.

L'homme qui se nourrit de riz décortiqué, de farines trop blutées, de lait stérilisé, de viandes et de légumes de conserve, d'une façon générale d'aliments trop manipulés ou trop chauffés, peut être atteint d'une maladie grave, dite par carence.

Les physiologistes nous ont appris également que certains organismes jeunes présentent des troubles de la croissance, dus à ce déficit nutritif si spécial.

Or, cette découverte des vitamines a eu pour conséquence logique une thérapeutique nouvelle, essentiellement pathogénique, et combien simple ! puisqu'elle se traduit, purement et simplement, par une modification du régime alimentaire.

Je pourrais multiplier ces exemples : le traitement actuel de l'anémie pernicieuse a sa source dans les expériences d'un physiologiste ; le traitement par la rechloruration de certaines azotémies est la résultante directe des recherches biologiques entreprises sur la déperdition des chlorures par la voie digestive et des rapports découverts dans le milieu sanguin entre le taux du chlore et celui de l'urée ; l'application de l'opothérapie ovarienne a été, dans ces dernières années, tout à la fois bouleversée et précisée par la découverte des multiples hormones ovariennes et hypophysaires.

Si j'ai choisi ces exemples, ce n'est pas seulement pour vous prouver que la Thérapeutique a, dans la Physiologie, une de ses assises les plus solides, mais pour vous montrer aussi que la Thérapeutique n'est pas autre chose qu'une application de la Science pure et l'aboutissant logique des recherches entreprises pour découvrir la vérité.

La Botanique, la Chimie, la Physique, la Bactériologie, ne sont pas nées du désir préconçu de guérir les malades. Ces Sciences ne sont pas placées sous la protection d'Asclépias ! L'application de la radiothérapie est évidemment issue des découvertes de Rœntgen, mais croyez-vous que les recherches de l'illustre physicien soient nées d'un désir de thérapeutique ? Il ne saurait en être ainsi, pour plusieurs raisons, dont la première... est que Rœntgen n'était pas médecin.

Imagineriez-vous encore que l'atténuation des virus, cette œuvre magnifique du génie de Pasteur, ou que cette grande découverte, faite par Ramon, des anatoxines, soient nées d'un idéal de prophylaxie ?

Tant il est vrai que toutes les Sciences collaborent à l'œuvre de guérison et que les acquêts de la thérapeutique ne sont que des déductions rationnelles de découvertes scientifiques, établies en différents domaines, sans souci préconçu du bien des hommes. Il a fallu, d'abord, connaître les forces de la nature et les modalités de son énergie, avant de songer à les discipliner et à les diriger vers cette opération bienfaisante qu'est la guérison et avant d'en enrichir notre arsenal thérapeutique.

***

La Thérapeutique moderne est donc de tendance scientifique. Elle suppose connues toutes les parties des Sciences médicales, qu'elle utilise vers un but précis.

Et, cependant, elle emprunte, encore de nos jours, aux méthodes empiriques.

Depuis des siècles, le quinquina est le fébrifuge des fièvres tropicales et le mercure est utilisé, avec l'arsenic, dans le traitement de la syphilis.

Les indigènes du Pérou, qui mastiquaient l'écorce du quinquina, ne cherchaient pas à atteindre le parasite du paludisme ; ils voulaient seulement « couper » la fièvre.

Les vieux médecins, qui faisaient ingérer à leurs malades syphilitiques du cinabre et de l'orpiment, ne cherchaient pas à détruire le tréponème : ils voulaient seulement voir disparaître les lésions cutanées du mal vénérien. Ils faisaient, pour ainsi dire, une thérapeutique étiologique, avant la lettre, tout en voulant faire une thérapeutique symptomatique... tout comme M. Jourdain faisait de la prose sans le savoir. Nous en sommes encore à ce point ! Et de ces médicaments, dont l'ac-

tion est certaine, nous ne connaissons que les effets.

De même, l'opium fait dormir, encore aujourd'hui, parce qu'il a une « vertu dormitive », la quinine abat la fièvre parce qu'elle a une « vertu fébrifuge ». Aujourd'hui, tout comme au temps de Molière, des « vertus » fleurissent encore, dans le Paradis de la Thérapeutique !

Mais ne pourrait-on pas citer d'autres exemples, empruntés à d'autres sciences, où la découverte des lois scientifiques fut devancée, de plusieurs siècles, par les applications empiriques ? En physique, par exemple, la boussole fut utilisée bien avant qu'on eût déterminé le champ magnétique de la terre. En chimie, les opérations de la teinture étaient pratiquées bien avant qu'on ne connût la constitution chimique des matières colorantes et la théorie du pouvoir tinctorial.

L'empirisme met donc encore, aujourd'hui, à notre disposition, un certain nombre de drogues, dont nous ne connaissons pas le mode d'action. Quel thérapeute voudrait, au nom de la raison pure, rejeter de son arsenal le mercure, la quinine, le colchique, et l'iodure de potassium ?

Si la thérapeutique dédaigne actuellement toutes les drogues qui ne sont que vestiges d'un empirisme inconscient et illégitime, elle conserve, de l'héritage du passé, tout ce qui a été soumis au contrôle de l'expérience clinique.

***

Mais, à côté des certitudes, voici venir les incertitudes et les illusions, les dangers et les abus de la thérapeutique.

Il est souvent difficile de juger l'effet produit par une médication : le bon sens et l'esprit critique sont ici nécessaires, pour ne pas considérer comme décisive une intervention, dont le véritable mérite a été d'agir au bon moment.

Que de médicaments et de médications efficaces de la pneumonie, s'ils sont administrés à partir du septième jour ! Comment apprciéer leurs effets, puisque le malade guérit tout seul et de sa maladie et... de notre médication ? N'ayez plus l'orgueil de ce vieil adage : *Naturam morborum curationes ostendunt*, si souvent invoqué, et qui vous réserverait parfois de périlleuses illusions.

Gardez-vous aussi de cette tendance de l'esprit, qui veut que tout ce qui arrive de favorable, au cours d'une maladie, soit mis au crédit de la médication, alors que, bien souvent, c'est simplement le résultat d'une heureuse évolution naturelle vers la guérison qu'il vous a été donné d'observer.

Une des meilleures preuves d'un manque de jugement, c'est de ne pas tenir compte de la marche naturelle des maladies et de mettre en œuvre, dans tous les cas, toutes les ressources de l'art, sans se demander si leur emploi est justifié et indispensable et s'il ne serait pas plus judicieux de ne pas exposer le malade aux inconvénients, sinon aux accidents, d'une médication perturbatrice. Que d'injections de vaccins ou de sérums ou d'huile camphrée, faites systématiquement et sans nécessité, à des patients qui ne demandaient qu'à guérir sans violentes réactions, sans urticaire, et sans abcès !

On ne peut que sourire de cette confiance, irraisonnée et sans fondement, que trop de médecins accordent encore à leurs pratiques. Ceux-ci semblent ignorer qu'il est des maladies qui guérissent seules et qui guérissent parfois,... malgré les traitements qu'on leur applique. Ils ne savent pas faire la part de ce qui revient à la maladie et de ce qui revient à leurs prescriptions. Et encore, dans les effets de leurs prescriptions, ne savent-ils pas dissocier ce qui revient aux simples règles d'hygiène et de bon sens, et ce qui revient aux médicaments.

Aussi, l'expectation thérapeutique est-elle, dans certaines circonstances, une attitude parfaitement rationnelle. Peu importe qu'elle soit fardée de prescriptions anodines ou dépouillée d'artifices, l'essentiel est qu'elle soit. Elle n'est ni une tendance contemplative, ni un aveu d'impuissance ; elle n'est pas non plus un acte de négligence ou d'ignorance ; elle est, bien souvent, un acte de probité et de bonne foi, et la conséquence logique d'un raisonnement scientifique, lorsque le médecin, penché sur le malade, à l'écoute de la nature, a acquis la certitude d'une évolution favorable de l'affection.

Déjà Magendie, inquiet de cette fièvre thérapeutique dont certains de ses élèves étaient atteints, les apostrophait en s'écriant : « Malheureux ! Mais vous n'avez donc jamais essayé de ne rien faire ! »

De ces illusions thérapeutiques sont bien souvent victimes les jeunes médecins, qui donnent leurs soins à des névropathes ou à des malades atteints d'une affection de longue durée. Lorsqu'ils expérimentent, dans ces circonstances, une médication nouvelle, ils doivent tenir compte, avant de conclure, de ce qu'on appelle « la suggestion médicamenteuse ».

Certains médicaments ont, en effet, par eux-mêmes, je veux dire par leurs qualités extrinsèques, une action psychothérapique certaine. Je n'en veux pour preuve que ce qui a été observé,

depuis longtemps, chez les malades affectés de tuberculose chronique pulmonaire. Les médications les plus dissemblables y produisent toujours les mêmes effets : amélioration de l'appétit, augmentation du poids, reprise des forces, voire même diminution de la toux et de l'expectoration. On peut se demander, dans ces conditions, si de semblables effets ne sont pas le fait d'une action suggestive et de la confiance du malade en la médication, et A. Mathieu en fit naguère la preuve, en injectant aux tuberculeux de son service, avec toute la mise en scène nécessaire, une solution de chlorure de sodium, qu'il avait baptisée du nom symbolique d'« Antiphymose ». Rénon a montré que, chez les tuberculeux pulmonaires chroniques, quelle que soit la médication utilisée, pourvu qu'elle soit inoffensive, on constate toujours un taux identique de résultats appréciables et que la durée de ce qu'il appelait le « coefficient normal d'amélioration » ne dépasse guère trois semaines environ.

Est-ce à dire que cette psychothérapie médicamenteuse soit méprisable ? Elle constitue, au contraire, une force médicatrice indiscutable, que les médecins sceptiques ne veulent pas comprendre. Les malades de ce genre se trouvent mieux, effectivement, dès qu'on s'occupe d'eux. Ils reprennent courage, renaissent à l'espérance; et l'amélioration de leur état psychique suffit à faire comprendre celle de leur état physique, sans qu'il soit nécessaire de mettre ce succès à l'actif du médicament. Et il en est ainsi, dans toutes les maladies chroniques, pour toutes les médications nouvelles, qui n'ont subi ni l'épreuve du temps, ni le contrôle expérimental.

Ceci m'amène à vous dire que le doute méthodique, le doute suspensif, exige la preuve de l'efficacité de toute nouvelle méthode de traitement. Et il est bien curieux de constater qu'en matière de thérapeutique, on se montre d'ordinaire si peu exigeant !

Reprenons, comme exemple, la thérapeutique antituberculeuse. L'observation des malades nous montre que les lésions tuberculeuses ont des destinées très différentes. Les unes avortent ou guérissent spontanément, même lorsqu'elles sont étendues à tout un lobe pulmonaire. Les autres, au contraire, progressent plus ou moins lentement, s'étendent, ou se généralisent.

Par conséquent, toute méthode de thérapeutique de la tuberculose ne peut se juger que sous certaines conditions qu'indique le bon sens. Il faut, tout d'abord, qu'elle s'adresse à des cas graves, dont la marche est progressive et extensive, et non pas à des formes abortives ou limitées, qui ont toutes chances de guérir seules. Il faut, ensuite, que cette méthode de traitement ait été appliquée à deux groupes de malades, placés dans des conditions identiques, atteints de façon à peu près comparable, l'un de ces groupes servant de témoin, et, enfin, que le promoteur de la méthode établisse que, dans le premier groupe, les cas de guérison soient notablement plus nombreux que dans le second.

Lorsqu'à l'aide de cette méthode bien simple on fait la critique des traitements proposés, on s'aperçoit que beaucoup de thérapeutes font preuve de plus d'imagination que de bon sens.

Ce sont, peut-être encore, du moins pour une part, les illusions thérapeutiques, qui encombrent notre profession de ces remèdes qui parviennent à notre connaissance au travers d'une publicité que rien ne vient refréner.

Laissez-moi vous dire en quoi leur emploi n'est qu'une illusion.

Je suis le premier à reconnaître les avantages d'une spécialité bien préparée, avec des produits très purs, rigoureusement dosés, offrant toutes les garanties d'activité. Je suis aussi d'accord pour reconnaître qu'aujourd'hui la Spécialité est devenue une nécessité, en particulier pour certains produits chimiothérapiques ou opothérapiques, difficiles à obtenir à l'état de pureté et dont nous ne saurions nous passer. Mais, à côté de ces produits, nettement définis, indispensables, je le répète, combien de spécialités, filles bâtardes de la pharmacopée, qui ne renferment que des drogues depuis longtemps connues, et ne sont en vérité que de banales formules. Alors, ici, je ne vois plus d'avantages ; je ne vois que des inconvénients. La mémoire la mieux organisée est impuissante à retenir leur nom souvent bizarre ou fantaisiste, leur formule trop souvent complexe, la forme pharmaceutique et le mode d'emploi, évidemment variables avec chaque produit. Bien mieux, il est des spécialités, renfermant plusieurs substances actives, dont les doses sont fixées à l'avance, une fois pour toutes, et dans des proportions invariables, ce qui est incompatible avec la conscience du médecin, qui sait que les doses doivent être appropriées au malade et à sa maladie.

Laissez-moi encore envisager leur emploi sous un autre biais qui n'est pas non plus sans désavantage. Il est reconnu que la prescription d'une spécialité entraîne le renouvellement indéfini de celle-ci, non seulement par le malade lui-même, mais encore par ses amis et connaissances, victimes de sa propagande, toute désintéressée. Ainsi, certains malades voient s'aggraver leur état, du fait qu'ils ont été incités, indirectement, à se soi-

gner eux-mêmes, sans cette surveillance médicale qui, seule, peut assurer le respect des indications et contre-indications.

C'est aussi, peut-être, du fait de la multiplicité des spécialités, qui sans cesse va croissant, que beaucoup de médecins ont perdu l'habitude de formuler. J'estime, pour ma part, que vous, les jeunes, vous aurez le devoir de formuler vos ordonnances et de ne recourir aux produits spécialisés que s'ils sont réellement spéciaux et nécessaires. Vous ferez ainsi preuve de savoir et de conscience. Permettez-moi d'ajouter que vous ferez aussi preuve de prévoyance contre un avenir de difficultés, dont vous seriez les premières victimes.

En vous en tenant aux médicaments admis au Codex, vous ne surmènerez pas votre mémoire et vous ménagerez votre temps. En vérité, on peut traiter les malades avec un nombre relativement restreint de médicaments judicieusement choisis à condition d'en bien connaître toutes les propriétés, de savoir ce qu'on peut en attendre, et aussi quels dangers comporte leur emploi.

La difficulté de notre art tient peut-être moins à la pénurie de nos moyens qu'à la manière de les utiliser. La façon de donner vaut mieux que ce qu'on donne...

***

Des dangers et des abus de la thérapeutique, je ne vous donnerai que quelques exemples topiques.

La thérapeutique est certainement susceptible d'aggraver l'état des malades. Qui, d'entre les médecins de ma génération, n'a gardé le souvenir, à une époque où nous ne connaissions pas encore la rétention chlorurée, de pneumoniques ou de brightiques, pris d'œdème aigu du poumon, à la suite d'une injection intempestive de sérum artificiel ? Qui d'entre nous, sans remonter si loin dans le passé, n'a encore l'affreuse vision de ces érythrodermies ou de ces hémopathies, consécutives aux injections de novarsénobenzol ou de sels d'or ?

Je ne sous-estime pas, croyez-le bien, la valeur et la puissance de toutes ces armes thérapeutiques, qui sont aujourd'hui entre nos mains. Je dis seulement que nous ne savons pas ou que nous ne pouvons pas, toujours, en régler la portée, et que nous devons en faire usage avec prudence et circonspection.

Je ne ferai que signaler quelques abus tant dans la prescription des remèdes que dans l'application des médications.

L'esprit reste étonné de l'extension qu'a prise, dans ces dernières années, une méthode de traitement, née de l'enthousiasme très légitime qu'ont suscité les vaccinations préventives, je veux parler de la vaccinothérapie, par ingestion de mélanges invraisemblables de germes microbiens les plus variés, méthode devenue aujourd'hui bonne à tout faire, inoffensive, heureusement.

Examinez encore certaines formules d'opothérapie pluriglandulaire, véritables macédoines de fruits endocriniens, prescrites aux malades, sans même se rendre compte si certains de ces produits glandulaires sont véritablement actifs par voie buccale et sans savoir, bien entendu, si leur prescription répond à une carence effective. Je reconnais volontiers qu'une telle prescription est faite dans une louable intention : celle de remédier à l'imprécision du diagnostic et avec le secret espoir que le hasard fera bien les choses, mais je n'y vois pas d'autre mérite.

Combien de malades encore sont soumis, de parti pris et sans réflexion, à un régime sans sel, sous le prétexte d'une albuminurie dont la nature n'a pas été déterminée, alors qu'ils ne présentent aucun signe ni aucun trouble de rétention chlorurée ?

Combien de sujets âgés, atteints d'hémiplégie ou d'autres manifestations d'artériosclérose cérébrale, subissent un traitement spécifique intensif. sous le prétexte qu'ils ont eu naguère la syphilis, sans aucun égard pour leurs autres organes également déficients ! Ai-je besoin d'ajouter que le traitement n'a pas d'action sur ces lésions nerveuses, mais qu'il risque d'aggraver les lésions rénales, cardiaques ou vasculaires, qui leur sont associées. Ici, l'abus confine au danger.

Et combien de jeunes enfants, atteints d'épilepsie, sont soumis, de parti pris, au traitement antisyphilitique. Nous savons, cependant, que l'épilepsie des jeunes relève bien plus souvent peut-être d'un traumatisme ou d'une infection banale de la première enfance que d'une syphilis héréditaire. Et, de ce fait, combien de pauvres grands-pères, victimes de cette thérapeutique abusive appliquée à leurs descendants, se sentent accusés d'un péché de jeunesse dont ils sont innocents !

En vérité, tous ces abus relèvent d'une généralisation, systématique ou poussée à l'excès, de principes théoriques, souvent exacts ou séduisants en apparence, et de l'adoption de directives trop simplistes, contraires au bon sens et au jugement.

***

« Ce n'est pas assez d'avoir l'esprit bon, mais le principal est de l'appliquer bien. En d'autres termes, l'essentiel, c'est la méthode. »

Pour appliquer à l'homme les moyens de la thérapeutique, il convient de « conduire par ordre ses pensées en allant par degrés du simple au composé », c'est-à-dire de résoudre toute une série de problèmes préliminaires. Ce n'est qu'après que le diagnostic, le pronostic et l'indication thérapeutique auront été soigneusement établis, qu'il peut être question du choix d'un moyen, ou d'une méthode de traitement.

La clinique et la thérapeutique se tiennent comme deux sœurs jumelles. Faites de la bonne clinique d'abord, puisque la moindre erreur dans le diagnostic entraîne, *ipso facto*, une erreur de traitement. Prenez pour un accès palustre un accès de fièvre urineuse ; logiquement, vous prescrirez de la quinine à votre malade et... vous échouerez.

On peut être un éminent pathologiste, instruit de toutes les maladies, même les plus rares, et de tous leurs symptômes, même les plus exceptionnels ; on peut être un excellent chimiste, connaître la composition et l'action de toutes les drogues, le radical de tous les corps, et l'infinie variété des combinaisons chimiques, et n'être qu'un très médiocre thérapeute. Toutes ces connaissances sont précieuses, certes, puisque chacun de nous doit s'efforcer de les acquérir au mieux, mais elles ne suffiraient pas, sans l'observation minutieuse du malade.

La Thérapeutique, disait Landouzy, n'est pas la science des Médicaments. Elle n'est pas non plus la science des Médications. Elle est la science des Indications. Qu'est-ce à dire, sinon qu'en face d'un problème posé par la clinique vous avez à décider ce qu'il convient de faire... ou de ne pas faire. C'est bien là que gît l'indication. C'est là aussi qu'interviennent le jugement et le bon sens.

Mais il est indispensable que vous vous rendiez compte, tout d'abord, de la façon dont agissent nos médications. Ce n'est pas, comme vous pourriez le supposer, par leurs propriétés antagonistes, en combattant directement la cause ou les symptômes des maladies, mais en favorisant, en exaltant, en provoquant même les moyens de défense naturelle de l'organisme.

« Le premier raisonnement médical, écrit Claude Bernard, fit reconnaître dans l'organisme vivant une force médicatrice spontanée et l'observation apprit qu'il fallait la respecter ou l'aider dans ses tendances heureuses. »

Quand l'homme guérit de sa maladie, c'est lui qui réalise sa guérison. Notre thérapeutique, certes peut l'y aider, mais elle ne peut faire davantage. Nos médications n'agissent pas directement, mais par l'intermédiaire du malade.

Quand, pour faire disparaître des lésions syphilitiques, on injecte dans les veines une solution de novarsénobenzol, ce n'est pas par une action antiseptique brutale de l'arsenic sur le virus syphilitique que nous obtenons la guérison. L'arsénobenzol ne détruit pas, *in vitro*, les tréponèmes. L'action tréponémicide suppose une réaction de certains tissus et de certaines cellules, sous l'influence du médicament, et, conséquemment, une modification humorale, incompatible avec la vie du parasite. Elle suppose, par conséquent, l'intervention de l'organisme malade. C'est dans l'organisme vivant qu'est la raison de la guérison, comme l'est la raison de la vie ou de la mort.

On vous a dit souvent que la thérapeutique doit être *étiologique et pathogénique*. Rien n'est plus exact. Mais sommes-nous toujours en mesure de découvrir la cause de la maladie et d'établir l'enchaînement successif des réactions organiques qu'elle suscite? Combien de maladies encore, dont nous ne connaissons ni la cause, ni la pathogénie ? Nous avons le droit de parler du traitement de la diphtérie, du traitement du paludisme, du traitement de la syphilis. Nous n'avons pas encore le droit de parler du traitement de la pneumonie ni de celui de la fièvre typhoïde. Lorsque nous traitons des pneumoniques ou des typhiques, nous traitons des malades, mais nous ne traitons pas leur maladie. Que faisons-nous devant un pneumonique, sinon calmer sa douleur, atténuer sa toux et sa dyspnée, abaisser sa fièvre, mais nous n'avançons pas d'une heure la défervescence. La pneumonie, maladie d'étiologie et de pathogénie connues, n'est en rien modifiée par nos traitements. Nous aidons le malade à triompher de sa maladie, mais nous n'avons pas prise directement sur elle. Et cet exemple, qu'il me serait facile de multiplier, vous montre que nous avons encore, à l'heure actuelle, plus de malades à soigner que de maladies à guérir.

C'est dire que la *médication symptomatique* occupe toujours une place très importante dans la thérapeutique, et elle n'est pas qu'un pis-aller.

Certes, rien n'est moins excusable ni plus dangereux qu'une thérapeutique réflexe, automatiquement déclenchée devant telle maladie ou tel symptôme. Une pareille conduite est contraire au bon sens, puisqu'elle cherche à combattre, sans merci, tout symptôme, quel qu'il soit, même s'il représente un effort salutaire de la nature. Ne savez-vous pas déjà que la fièvre, l'inappétence, les vomissements, la diarrhée, sont parfois des procédés de défense et de protection, qu'il convient de respecter ?

Le bon sens conduit à cette conclusion qu'une

thérapeutique symptomatique doit être essentiellement opportuniste.

Cependant, une thérapeutique de symptômes, pure et simple, peut être justifiée, dans certaines circonstances.

Dans combien de cas, même au prix d'un examen minutieux, sommes-nous dans l'impossibilité, au moins temporairement, de constater autre chose qu'un symptôme ? Combien d'insomnies ou d'algies de causes obscures ? Sans doute, une thérapeutique, instituée dans le seul but d'amender un symptôme, n'est qu'une conduite d'attente, précaire et sans fondement scientifique, mais elle est rationnelle,... en attendant mieux.

D'autre part, on peut être amené à combattre un symptôme qui apparaît par lui-même éminemment dangereux. Evidemment, une hémorragie qui, par son abondance ou sa répétition, met les jours en danger, doit être arrêtée, avant même d'en connaître la cause.

Il faut encore réfléchir à ce fait que la médication étiologique, alors même qu'elle supprime la cause de la maladie, n'arrive pas toujours à temps pour effacer ses effets : la médication symptomatique intervient encore, d'une façon légitime et rationnelle, pour achever et parfaire l'œuvre de la précédente, voire même pour remédier à ses inconvénients.

Or, cette thérapeutique, toute symptomatique qu'elle soit, aura d'autant plus de chances de réussir qu'elle sera elle-même plus scientifique, c'est-à-dire mieux adaptée au mécanisme physio-pathologique du symptôme. Il ne saurait y avoir de remèdes spécifiques pour un symptôme, dont les causes et le mécanisme sont multiples. L'opium, par exemple, n'est pas toujours le meilleur médicament de la toux. Une toux d'origine laryngée est souvent mieux calmée par la belladone que par l'opium. Une toux réflexe n'est influencée ni par l'une ni par l'autre de ces drogues.

D'autre part, certains symptômes ne sont pas autre chose que l'expression d'un trouble survenu dans une fonction. Ainsi, dans une cardiopathie, ce qui importe le plus souvent, c'est moins de connaître la cause de la maladie ou ses désordres anatomiques que de préciser l'état des fonctions cardiaques, car c'est aux conséquences de l'affection cardiaque que s'adresse la thérapeutique et non à la lésion elle-même. Il en est de même pour une néphropathie consécutive à une scarlatine ou une fièvre typhoïde, de même encore pour un état diabétique, dont les symptômes traduisent le trouble de la fonction glyco-régulatrice : ce n'est pas en guérissant la lésion, mais en remédiant, par le régime et l'insuline, à l'insuffisance de la sécrétion pancréatique interne que nous traitons et améliorons la plupart des diabétiques. C'est donc, jusqu'à nouvel ordre, la notion du trouble physiologique qui commande la thérapeutique, car notre thérapeutique ne peut avoir bien souvent d'autre prétention que de rectifier des modalités fonctionnelles dont le rythme est troublé.

Si j'ajoute que nous avons aujourd'hui de bonnes raisons de penser qu'un trouble de la fonction peut non seulement survivre à la lésion, mais créer la lésion de toutes pièces, vous concevrez l'intérêt, pour le thérapeute qui doit prévoir, de reconnaître, par des examens appropriés, les méiopragies fonctionnelles, à un moment où le simple examen clinique est encore impuissant à les déceler. Car c'est en traitant la maladie à sa période fonctionnelle que nous avons le plus de chance d'interrompre sa marche, si, par notre thérapeutique, nous parvenons à remettre en ordre la fonction déréglée.

Et c'est encore l'examen clinique qui vous permettra d'adapter votre médication au malade lui-même, car chaque malade réagit aux médications suivant ses aptitudes particulières, c'est-à-dire suivant sa résistance, sa constitution, son tempérament, son hérédité.

Les maladies ne valent que par ce que valent les malades. Sauf cas spéciaux, où l'agent morbifique est doué d'un tel pouvoir offensant qu'il supprime l'existence sans que l'organisme ait eu le temps d'esquisser sa défense, ce n'est pas sur la maladie, mais sur le malade, qu'il faut tabler. Le pronostic est fait plus des forces du malade et de ses réactions personnelles que de la notion de la maladie. La participation de l'organisme malade à la thérapeutique mise en œuvre, la réaction du malade vis-à-vis de la médication sont des considérations qui ne sauraient être perdues de vue par tout médecin qui quitte le terrain de la spéculation et de la théorie, pour vivre au contact des réalités.

Et tout ceci, pour vous faire comprendre que la thérapeutique ne vaut que par celui qui la raisonne avant de la pratiquer.

* * *

Ai-je besoin, maintenant, d'insister sur la façon dont je conçois mon enseignement ?

A la lumière de mon expérience et de mon propre jugement, je m'attacherai à ne mettre en valeur que ce qui est certain et démontré, et je laisserai volontairement dans l'ombre tout ce qui n'est qu'hypothèse ou interprétation.

Parmi les méthodes thérapeutiques, je n'étu-

dierai que celles qui ont fait leurs preuves ; je signalerai au passage celles qui me paraissent dangereuses et je passerai sous silence celles que j'estime indifférentes ou insuffisamment étudiées.

En d'autres termes, j'essaierai de séparer l'ivraie du bon grain et je ferai en sorte de ne laisser sur le crible que les grains de pur froment.

J'aurai le respect de la tradition, mais je n'aurai pas moins le sens de l'évolution et je ne manquerai pas de diriger vos regards vers toutes les sources d'où pourrait jaillir quelque lumière.

Je cristalliserai mon enseignement autour de la clinique et j'essaierai de vous apprendre à *raisonner* la thérapeutique.

***

La solution de tous les problèmes et de toutes les difficultés qui vous attendent dans votre pratique, vous ne la trouverez pas dans les livres, où toutes les questions que l'on peut poser à l'examen ont leur réponse imprimée. Vous ne la trouverez pas non plus dans mon cours. C'est dans votre esprit, dûment entraîné au raisonnement, c'est dans votre intelligence, que la solution se présentera... le jour où elle sera nécessaire.

Ce sera peut-être aussi dans votre cœur, car c'est à votre cœur, autant qu'à votre raison, qu'il vous faudra aussi faire appel.

Si, sous le masque du malade, vous ne saviez parfois découvrir un homme, si cet homme n'était pour vous qu'un terrain objectif où vous appliqueriez purement et simplement les données de la science, si votre thérapeutique, tout en étant scientifique, n'était pas humaine, vous ne seriez pas, au noble sens du mot, un médecin.

Bien souvent le malade est devant vous, comme un être faible, inquiet, désemparé. A ses yeux, vous détenez une parcelle de puissance supérieure, quelque chose de quasi divin, en quoi il a mis sa foi : vous êtes celui qui va le guérir, qui va le soulager, qui va l'aider à vivre.

La confiance qu'il a mise en vous, il faudra, certes, que vous l'ayez déjà méritée par votre savoir, par le souci de tenir votre esprit en éveil et d'enrichir sans cesse vos connaissances, par votre conscience, par votre dignité. Mais il faudra la mériter *encore* par la sympathie vraie que vous lui apporterez.

« Pour bien comprendre l'homme, a dit un moraliste, il faut beaucoup l'aimer. » Il faut aimer le malade, pour bien comprendre son état d'âme et deviner les innombrables retentissements que sa misère physique peut avoir sur son état moral. Et c'est par un effort de clairvoyance du cœur, c'est par toute votre humanité sensible, que vous réaliserez cette sorte de confiance rayonnante, plus efficace parfois que toutes les formules.

Parce que vous aimerez le malade, vous accueillerez avec indulgence ses exigences ou ses plaintes, vous pardonnerez ses incompréhensions, vous serez patients devant ses impatiences, et vous saurez trouver les mots d'encouragement, d'apaisement ou de consolation.

Lorsque votre bagage scientifique, si complet soit-il, s'avérera insuffisant — et il en sera, hélas ! trop souvent ainsi, — c'est alors que votre rôle de thérapeute sera le plus délicat, le plus précieux peut-être, et, celui-là, les livres ne vous l'apprendront pas.

Celui d'entre vous qui négligerait cette arme thérapeutique qu'est la confiance ne serait pas un thérapeute. Elle est, en soi, une sorte de force médicatrice, dont la puissance est incalculable. La guérison, je vous l'ai dit, est fonction de l'organisme même du malade. La volonté de guérir, l'espoir, la confiance sont les leviers de force. Or c'est vous qui les tenez, et c'est à vous d'en faire usage.

Mais, le secret de ces commandes intimes de l'énergie, ce n'est pas votre science, c'est votre cœur qui vous le livrera.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La pleurésie à cholestérine.

Si l'on prend soin de limiter cette appellation aux cas dans lesquels la cholestérine se retrouve à l'état cristallin, il s'agit d'une affection rare dont on ne connaît guère qu'une cinquantaine de cas. A. FALRIS (*Il Policlinico, Sez. medica*, 1er octobre 1935) considère que c'est la manifestation ultime des pleurésies exsudatives intarissables. Il en rapporte une observation dans laquelle l'épanchement cholestérinique était secondaire à une pleurésie exsudative datant de quinze ans et qui semblait guérie L'auteur insiste sur la latence de cet épanchement qu'il explique par ce fait que la persistance de la matité peut être considérée comme un phénomène cicatriciel et que la ponction exploratrice elle-même peut être négative du fait de la densité de l'épanchement, ce qui fut ici le cas à un premier examen. L'apparition d'un pyo-pneumothorax putride secondaire à une thoracentèse suivie de réinjection d'air est facilement explicable du fait de la diminution habituelle de résistance de la plèvre à l'infection dans ces cas ; mais il ne semble pas que cette infection s'observe beaucoup plus souvent que dans les pleurésies séreuses les plus banales. L'auteur remarque d'ailleurs que du fait de la diminution des échanges entre la plèvre épaissie et l'organisme, cette infection a eu dans son cas un très faible retentissement sur l'état général. Il se demande même si cette complication n'a pas eu une influence heureuse, car la guérison définitive est survenue après évacuation de la cavité putride et sa désinfection par de nombreux lavages. Il ne croit pas, par contre, que les moyens simples employés par de nombreux auteurs, tels que la simple ponction suivie ou non de réinjection d'air ou de liquide soient efficaces ; seule la thoracotomie suivie de lavages lui semble rationnelle.

Pour ce qui est de la pathogénie, il insiste sur le rôle essentiel de l'épaississement scléreux de la paroi pleurale associée à des phénomènes dégénératifs et nécrotiques de cette paroi ; cette pathogénie rapproche la pleurésie à cholestérine d'affections analogues telles que l'hydrocèle à cholestérine. Le problème consiste moins à établir l'origine de la cholestérine, probablement multiple, qu'à individualiser les conditions qui permettent sa cristallisation. L'auteur attribue une importance considérable à la disparition presque complète de communication entre l'organisme et la cavité pleurale, qui est comme exclue. Il y aurait en ce cas une disparition de la propriété d'absorption de la cholestérine par la plèvre, ce qui favoriserait sa précipitation et son accumulation.

JEAN LEREBOULLET.

La conservation des pièces anatomiques par le gaz d'éclairage.

L'inconvénient des nombreux procédés de conservation visant à garder leurs couleurs aux pièces anatomiques est leur prix de revient habituellement élevé. G. PANA (*Diagnostica e technica di laboratorio*, 25 août 1935) préconise l'utilisation de l'oxyde de carbone qui transforme l'hémoglobine en carboxyhémoglobine, donnant ainsi une coloration rouge assez vive aux muscles et au sang. La technique qu'il emploie consiste à mettre les pièces rapidement lavées dans une solution dans laquelle on fait barboter du gaz d'éclairage ; la première solution contient 60 centimètres cubes de formol à 40 p. 100 pour 1 000 centimètres cubes, 1 gramme de NaCl pour isotoniser la solution, et, 2 grammes de bicarbonate de soude pour neutraliser l'acidité du formol. Les fragments sont maintenus quelques jours dans cette solution et on fait barboter le gaz trente à quarante-cinq minutes le premier jour et quinze minutes les jours suivants.

En cas de fragments particulièrement délicats, on peut remplacer cette solution par la solution suivante : eau, 1 000 centimètres cubes ; formol, 90 centimètres cubes ; acétate de potasse, 20 grammes ; nitrate de potasse, 10 grammes.

Une fois que les fragments ont pris une coloration satisfaisante, on les plonge après un rapide lavage dans un des liquides conservateurs usuels ; l'auteur a obtenu de bons résultats avec une solution contenant 120 grammes d'acétate de potasse dans 1 000 litres d'eau ; l'adjonction de 100 grammes de glycérine améliore le résultat, mais il faut en ce cas ajouter du thymol.

JEAN LEREBOULLET.

Le pouvoir de résorption de la peau et les réponses régionales diverses à la tuberculine.

Bl. RODRIGUEZ, R. MAIRATA et V. RODRIGUEZ (*Rev. esp de tuberculosis*, an 7, nos 45-46, mai-juin 1935, p. 354) ont comparé les réponses régionales de la peau au test d'Aldrich et Mac Clure et au test de Mantoux. Ils ont exploré ainsi les réponses obtenues chez 47 sujets, à l'avant-bras, à l'épaule, à la cuisse. En général, la réponse à la tuberculine est d'autant plus précoce et intense que le temps de résorption est plus long, si l'on excepte les réactions hyperergiques.

M. DÉROT.

Diagnostic de la tuberculose de l'appareil urinaire.

Pour aider à diagnostiquer les tuberculoses urinaires COMPAN (*Rev. de Hig. y de Tub.*, an 28, no 323, 30 avril 1935, p. 88) conseille de rechercher le bacille de Koch par une technique inspirée de Huth et Lieberthal. Une quantité importante d'urine est centrifugée. Le sédiment est mis en contact avec du SO_4H_2 à 15 p. 100. On agite pour rendre le mélange homogène, à plusieurs reprises durant vingt minutes de contact. On centrifuge cinq minutes à 3 500 tours. On décante le liquide, on charge un fil de platine avec le sédiment et on ensemence sur le milieu choisi : milieu à l'œuf, pomme de terre glycérinée ou milieu de Löwenstein.

M. DÉROT.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE.

1713-34. — RÉGIE IMP. CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

LA THÉRAPEUTIQUE EN 1935

PAR MM.

Paul HARVIER et **Marcel PERRAULT**
Professeur Chef de clinique
à la Faculté de médecine.

—*MÉDICATIONS ANTI-INFECTIEUSES.*

1° *L'anatoxine staphylococcique.* — R. Debré, P.-P. Lévy, L. Chalard et H. Bonnet (*Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris*, 5 juillet 1935, p. 1334), G. Ramon, A. Bocage, R. Richou et P. Mercier (*Presse médicale*, 17 juillet 1935, p. 1137), P. Nélis (*Presse médicale*, 17 juillet 1935, p. 1141), rappelant les travaux antérieurs, rapportant les résultats expérimentaux et cliniques d'autres auteurs et leurs propres essais font le point de la vaccination curative des staphylococcies par l'anatoxine staphylococcique.

Depuis longtemps déjà, on savait que le staphylocoque est susceptible d'élaborer, aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, une substance hémolysante et nécrosante, une toxine dont la première étude fut faite, dès 1895, par deux auteurs belges, L. Denys et Van de Velde.

En réalité, le pouvoir toxigène des différentes races de staphylocoques est des plus variable et très souvent nul, à telle enseigne que P. Nélis a dû étudier 90 souches, avant d'en trouver une vraiment toxigène.

C'est Burnet (de Melbourne) qui, en 1929, grâce à un dispositif spécial de culture, obtint la première toxine staphylococcique active. C'est lui également qui, s'inspirant des travaux de Ramon sur l'anatoxine diphtérique, prépara le premier une anastaphylotoxine.

Actuellement, Ramon à Paris, Nélis à Bruxelles, fabriquent l'anatoxine antistaphylococcique de façon courante, suivant une technique en tout identique à celle qui préside à l'obtention de l'anatoxine diphtérique.

Cette anatoxine staphylococcique est douée de propriétés antigéniques certaines, mesurables, élevées, tant chez l'homme que chez l'animal en expérience.

Il s'ensuit que, d'ores et déjà, comme l'écrit Debré (*loc. cit.*), « l'espoir de posséder une thérapeutique spécifique des staphylococcies, valable et dosable, par une anatoxine et un sérum, a cessé d'être chimérique ».

La sérothérapie toutefois ne semble pas avoir fait l'objet d'études très poussées. La raison en est sans doute que jusqu'ici on ne possédait pas de sérum suffisamment riche en antitoxine. Ainsi Debré et ses collaborateurs (*loc. cit.*) n'ont pu utiliser qu'un sérum titrant 65 unités internationales par centimètre cube. Ils injectèrent quotidiennement 50, 50 et 60 centimètres cubes, soit au total 160 centimètres cubes. Ni la fièvre, ni les signes généraux de leur malade ne furent influencés par cette sérothérapie. Au contraire, a-t-il semblé à ces auteurs que l'action fut manifeste de la vaccination par l'anatoxine dans leur cas de « staphylococcémie grave à foyers multiples ».

Récemment d'ailleurs, MM. Ramon et Bonnet ont pu préparer un sérum antistaphylococcique de valeur antitoxique plus grande, soit 250 à 350 U.I. La question de la sérothérapie antistaphylococcique est donc à réserver.

La vaccination curative par l'anatoxine a, par contre, été très étudiée en clinique, non seulement dans les staphylococcies cutanées (furoncles et anthrax, acnés, sycosis), mais aussi dans les phlegmons et les ostéomyélites... Enfin, le cas de Debré concernait « une septicopyohémie à staphylocoques extrêmement sévère qui, contre l'attente des médecins, finit par guérir malgré deux abcès pulmonaires, une pleurésie purulente, un ictus cérébral, deux foyers d'ostéite métastatique, un adéno-phlegmon cervical secondaire. La gravité de l'état général (amaigrissement intense, anémie profonde, ictère, prostration), témoignait de l'intensité de l'état infectieux, que vint affirmer encore la présence, en particulière abondance, du staphylocoque dans le sang circulant ».

A l'heure actuelle, depuis les essais initiaux de C.-E. Dolman (1933), de nombreux auteurs, étrangers et français, ont traité plus de 600 cas de staphylococcies, souvent rebelles à tout autre traitement, avec des résultats dans l'ensemble très favorables. P. Nélis croit pouvoir conclure que « le traitement par l'anatoxine des différentes affections à staphylocoques, et particulièrement de la furonculose, en provoque, dans un grand nombre de cas, la guérison ou tout au moins l'amélioration ». Il ajoute : « On est en droit de penser que cette vaccinothérapie présente une supériorité manifeste sur tous les autres traitements ou vaccins préconisés jusqu'ici, pour la thérapeutique de ces affections. »

Quel est le mécanisme d'action de l'anatoxine staphylococcique ? Il est, pour Ramon, sans doute quelque peu complexe. Mais, si la stimulation directe des processus de défense ne peut être niée totalement, il semble bien que le phénomène le plus important — et le plus spécifique — soit la production, dans le sang du sujet, d'antitoxine. Cette antitoxine doit, cela va de soi, être en quantité suffisante. Il faut donc employer une anatoxine possédant une valeur antigène intrinsèque certaine et aussi élevée que possible (Ramon). Il faut l'employer à doses suffisantes. C'est pour avoir méconnu ces principes fondamentaux, essentiels du reste à la pratique de toute vaccinothérapie antitoxique, que certains auteurs n'ont enregistré que des échecs (P. Nélis). Ainsi en fut-il pour les malades de J. Kindel et M. J. Costello, de T. H. Cornbleet et H. Rattner (*Journ. Am. med. Assoc.*, t. CI, 1934, p. 1287 et 1780, cités par P. Nélis).

La technique du traitement varie un peu suivant les auteurs, quant aux doses et au rythme des injections.

P. Nélis conseille la progression suivante :

1re injection : 1/4 centimètre cube ; 2e injection : 1/2 centimètre cube d'anatoxine diluée de moitié (première semaine).

3e injection : 3/4 centimètre cube ; 4e injection : 1 centimètre cube d'anatoxine diluée de moitié (deuxième semaine).

5e injection : 0cc,60 d'*anatoxine pure* ; 6e injection : 0cc,85 (troisième semaine).

7e et 8e injections : 1 centimètre cube (quatrième et cinquième semaines).

La dose totale représente ainsi environ 5 centimètres cubes d'anatoxine.

En outre, l'auteur conseille des injections ultérieures « de rappel ».

Ramon a adopté une technique plus simple, ne comportant que trois injections, à quinze jours d'intervalle, aux doses successives de 1/2, 1 et 2 centimètres cubes d'*anatoxine pure*.

L'innocuité de la méthode paraît tout à fait certaine.

Il y a cependant des réactions locales, focales et générales.

Le lieu d'élection pour l'injection est le tissu cellulaire sous-cutané de l'espace interscapulo-vertébral. A la suite de l'injection, on peut observer, pendant vingt-quatre heures, une certaine gêne dans les mouvements du bras correspondant. Ramon signale, dans quelques cas, la production d'une « zone d'érythème, autour du point d'injection, qui disparaît en cinq à six heures sans laisser de traces ». Nélis signale qu'on observe « généralement » un « large placard » érythémateux, œdématié, chaud et douloureux.

Les réactions focales sont rares.

Les réactions générales sont assez peu fréquentes et d'intensité moyenne : céphalée, malaise général, courbatures, parfois fièvre ne dépassant pas 38°,5. Dans le cas de Debré, cependant, la première injection de 0cc,75 d'anatoxine détermina une poussée hyperthermique à 40°,7. Il est vrai qu'il s'agissait d'une grande septico-pyohémie hyperpyrétique et qu'on retrouve sur la courbe thermique de semblables clochers, en dehors de toute thérapeutique.

Nous avons cru devoir rapporter avec quelque détail ces publications dont le grand intérêt théorique n'échappera à personne. D'autre part, du point de vue pratique, il n'est pas négligeable de compter une arme de plus contre la furonculose, parfois si rebelle, et contre les grandes staphylococcémies, le plus souvent si graves. Cependant, de l'aveu même des auteurs, il est difficile, dans ce dernier cas, d'affirmer que c'est à l'anatoxine qu'est due la guérison, du moins en tant que médication rigoureusement spécifique. On sait, en effet, que des septicémies à staphylocoques, très graves, ont guéri *spontanément*.

L'élévation de la teneur du sérum en antitoxine, constatée chez les sujets traités, est peut-être plus un témoin de la guérison que sa cause. Et il est par ailleurs surprenant qu'une antitoxine puisse combattre efficacement un microbe dont les propriétés toxigènes sont malgré tout très inconstantes — à ce point que Nélis, nous l'avons dit, a dû essayer 90 souches avant d'en trouver une toxigène ! A cela, les auteurs répondent que l'antitoxine diphtérique donne une immunité également antibactérienne, mais comparaison n'est pas raison.

En résumé, l'anatoxine staphylococcique mérite d'entrer dans la pratique thérapeutique. Elle est sans danger. Elle est vraisemblablement efficace, quel que soit le mécanisme intime de son action, que révéleront sans doute des recherches ultérieures.

2° ***Vaccinations par virus vivants.*** — C'est surtout à propos de la fièvre jaune que la méthode prend actuellement une grande extension. Dans la revue de l'an dernier, nous rapportions les résultats de J. Laigret et la technique de cet auteur.

On sait que le vaccin utilisé est le virus amaril, modifié dans sa virulence à la suite de passages intracérébraux sur la souris blanche. C'est un *virus vivant* préparé à la façon du virus rabique.

De l'expérimentation au laboratoire, d'un emploi déjà fort étendu en clinique humaine, on peut tenir pour assuré que le procédé a une valeur prémunisante certaine vis-à-vis de cette affection redoutable qu'est la fièvre jaune.

Dans la technique primitive il fallait procéder à trois injections immunisantes. Récemment Charles Nicolle et J. Laigret (*Acad. des sciences*, 29 juillet 1935) signalent la possibilité de réduire les injections à deux, ou, mieux, à une seule. 89 sujets ont été vaccinés par une seule inoculation du virus amaril vivant, enrobé dans le jaune d'œuf, dans l'huile d'olive, ou à la fois dans le jaune d'œuf et l'huile. L'emploi du vaccin enrobé dans le jaune d'œuf est le plus pratique. Il suffit de le reprendre dans l'eau au moment de l'inoculation (émulsion au 1/10). Cette inoculation unique, bien que comportant des quantités importantes de virus vivant, n'a provoqué, chez les 89 sujets vaccinés, aucune réaction.

C. M. Findlay (*The Lancet*, 3 novembre 1934) pense que la présence, pendant l'immunisation, d'un virus neurotrope de la fièvre jaune dans le sang circulant, fait courir des dangers au patient et à la communauté. Il propose l'immunisation (*Acad. des sciences*, 22 janvier 1935) par un mélange adéquat d'immun-sérum hétérologue (sérum anti-amaril équin, préparé par Pettit et Stéfanopoulo) et de virus, les réactions dues au virus seul étant, dans ces conditions, très rares, et le virus ne circulant pas dans le sang périphérique. Le sérum anti-amaril de Pettit et Stéfanopoulo étant de préparation industrielle, il est loisible d'appliquer la méthode sur une échelle aussi étendue qu'il est nécessaire.

J. Laigret (*Presse médicale*, 23 janvier 1935, p. 125), dans une courte note où il répond aux critiques de Findlay, insiste sur les excellents résultats de la méthode, sur l'innocuité pour l'entourage (car,

chez l'homme; même chez des vaccinés fébricitants, jamais, jusqu'à présent, le sang ne s'est montré virulent pour la souris) et pour le sujet : « Le risque de la vaccination anti-amarile chez l'homme se limite à une réaction méningo-encéphalitique (ou méningo-myélitique), qui survient dans la proportion d'un cas sur 1 500 vaccinations environ et qui, jusqu'à présent, a évolué en quelques jours vers la guérison complète. Ce risque ne compte pas devant le danger que courent les coloniaux non vaccinés des pays où la fièvre jaune existe et dans ceux qu'elle menace de son invasion. »

Alberto Mane (de Montevideo) (*Bull. de la Soc. méd. hôp. Paris*, 30 novembre 1934, p. 1620), dans un cas de septicémie « post-abortum » à staphylocoque doré, a utilisé la vaccination curative à l'aide de cocci vivants. Des scarifications de la face externe de la cuisse droite furent badigeonnées avec une émulsion de staphylocoques dorés. Quarante-huit heures après, la malade était guérie (elle eut cependant quelques foyers métastatiques). L'auteur pense que cette méthode pourrait être appliquée à la maladie d'Osler.

Avec Girard (*Acad. de méd.*, 2 juillet 1935) nous revenons à la vaccinothérapie préventive. L'auteur, à Madagascar, a procédé à la *vaccination antipesteuse* avec germes vivants (souche E.V.). Sur 47 000 vaccinations il n'y a pas eu d'accidents ; chez les vaccinés, on n'a constaté que 0,47 p. 1000 de décès par peste contre 16,60 p. 1000 chez les non-vaccinés.

Il est une vaccination par virus vivant qui subit actuellement de furieux assauts, c'est la vaccination antituberculeuse par le BCG. Léon Tixier, dans un article récent (*Monde médical*, 15 octobre 1935), a repris, dans un style incisif et violent, la plupart des arguments invoqués contre la méthode. Il s'agit surtout d'arguments cliniques, qui, pour excellents qu'ils soient aux yeux des profanes et de certains praticiens, n'entraînent pas la conviction du lecteur objectif. Il faut bien dire également que trop de travaux favorables au BCG ont été fondés sur des statistiques inutilisables, faisant état de rapports — presque de ragots, pourrait-on dire, — d'infirmières-visiteuses ou de sages-femmes, dont l'esprit critique n'a peut-être pas toujours été très éveillé. Deux questions cruciales se posent au sujet du BCG. Est-il inoffensif ? Est-il efficace ?

L'innocuité du BCG semble bien assurée. *Il n'y a pas un seul fait expérimental certain de remontée de virulence de ce germe.* Et c'est là quelque chose qui compte.

Quant aux accidents cliniques graves qu'on lui a imputés, il n'en est pas jusqu'ici qui résistent à la critique sans passion. En ce qui concerne plus particulièrement les méningites, le professeur Marfan (*Soc. de péd.*, 9 avril 1935) rapporte qu'on connaît 14 cas de méningite tuberculeuse (*ou diagnostiqués tels*) chez des vaccinés. Or, sur ces 14 cas, il y en a 7 sans examen du liquide céphalo-rachidien (!), 1 où l'on s'est contenté de rechercher l'hyperalbuminose et la lymphocytose, et 6 pour lesquels l'examen du liquide céphalo-rachidien a pu être fait : il n'y avait aucun germe dans 2 cas, du pneumocoque dans un cas, des bacilles tuberculeux du *type humain* dans les trois derniers. Or on sait que le BCG est un bacille de type bovin.

L'efficacité de la prévention est difficile à affirmer. On connaît les caractéristiques très particulières de l'immunité antituberculeuse. Une surinfection est toujours possible si la dose infectante est suffisante. C'est dire qu'il faut, autant pour les enfants vaccinés que pour les autres, éviter les contaminations massives, et que, en définitive, *les mêmes précautions d'hygiène et de prophylaxie générale s'imposent chez les enfants ayant reçu du BCG.*

La vaccination par le BCG ne vaut pas, à titre immunisant, l'infection paucibacillaire par bacilles virulents. Tout ce qu'on peut demander au BCG, c'est, en allergisant le sujet, de le rendre plus résistant vis-à-vis d'une primo-infection d'intensité moyenne, les massives demeurant tout aussi graves que chez les sujets habituels. C'est déjà beaucoup. Encore faut-il, dans la mesure où l'on a droit de penser que l'allergie cutanée à la tuberculine témoigne de l'immunité antituberculeuse, que les réactions cutanées tuberculiniques dues au BCG soient positives — et entretenues positives. C'est dire (Weill Hallé, Lereboullet) que, bien souvent, il faudra préférer à l'ingestion (méthode fondée sur la théorie de la porte d'entrée digestive de l'infection bacillaire, de Calmette) l'administration, d'emblée ou secondairement, du vaccin par voie sous-cutanée.

Cette allergie est souvent faible. Elle semble bien s'établir lentement. Donc, tant qu'elle n'est pas établie, il faut soustraire le sujet à toute chance de contagion. Quand la cuti est positive, il faut prendre les mêmes précautions, vis-à-vis des contagions massives, que pour les non-vaccinés.

On trouvera dans un article récent de P. Lereboullet (*Journal des Praticiens*, 25 mai 1935), plus détaillées, les notions que nous venons, sommairement, d'exposer.

On le voit, la question appelle de nouveaux travaux dont il faut espérer que toute polémique sera exclue et qu'ils se dérouleront dans le calme et le silence nécessaires.

3° *Le vaccin antilépreux de Vaudremer.* — A. Sézary, G. Lévy et M. Bolgert (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 26 octobre 1934, p. 1372) rapportent les bons résultats qu'ils ont obtenus, avec le vaccin antilépreux de Vaudremer, dans 3 cas de lèpre, sur certaines manifestations hanséniennes (douleurs, œdème, fièvre, iritis) de nature allergique, alors que les résultats étaient nuls concernant d'autres manifestations, celles qui, proprement lésionnelles (lépromes), constituent le fond de la maladie. C'est là d'ailleurs une particularité intéressante, car le chaulmoogra est tout à fait inactif contre les premières manifestations que, par ailleurs, n'influencent

que de manière épisodique les différents agents de chocs (arsenic, or, hyposulfite de soude, auto-hémothérapie, etc.) ou colorants (acridine, bleu de méthylène) préconisés. Les auteurs écrivent d'ailleurs : « Il ne faut pas demander à cette vaccinothérapie plus qu'elle ne peut donner. Ses indications, pour limitées qu'elles soient, n'en sont pas moins précieuses. » Ils recommandent de limiter la série à 10 ou 12 injections : deux par semaine de 1/4 à 2 centimètres cubes. « Dans les intervalles, on aura tout avantage à employer les préparations chaulmoogriques qui paraissent surtout utiles dans les manifestations non allergiques. » Le vaccin en question est préparé comme le vaccin antibacillaire de Vaudremer : culture en milieu aspergillaire de fragments de léprome, donnant, après une série de formes intermédiaires, des formes bacillaires acido-résistantes. C'est par l'iode qu'est effectuée la stérilisation.

Il faut ajouter, à ces trois cas, un cas antérieur de A. Sézary, A. Vaudremer et M[lle] C. Brun (*Bull. de la Soc. française de dermat.*, 1932, n° 2, p. 227) et un cas de M[me] Spitzer (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, même séance), où les résultats ont également été favorables.

4° *Le carbone intraveineux.* — Nous avons déjà, dans la revue de l'an dernier, signalé cette thérapeutique nouvelle, due à Saint-Jacques (de Montréal). L'auteur canadien (*Gazette médicale de France*, 1[er] mars 1935 ; *Académie de médecine*, 1[er] octobre 1935) a insisté à nouveau sur l'innocuité et les bons effets de sa méthode. On sait qu'elle consiste, contre des affections aiguës fébriles fort variées, à injecter par voie intraveineuse, quotidiennement ou tous les deux jours, deux fois par jour dans les cas sévères, une suspension à 2 p. 100 de carbone *animal* dans de l'eau distillée, sous le volume de 3 à 5 centimètres cubes. L'auteur a appliqué cette méthode dans plus de 250 cas. Il n'a jamais observé d'accident et n'a noté que rarement des réactions générales importantes. Les résultats seraient des plus remarquables, concernant des affections fort variées : furonculose chronique, anthrax, lymphangites aiguës, orchi-épididymites aiguës gonococciques, arthrites gonococciques aiguës, cholécystites aiguës, etc... Le carbone intraveineux aurait de plus un rôle adjuvant non négligeable dans le traitement des suites opératoires d'appendicite gangreneuse et des complications pulmonaires aiguës post-opératoires.

Ces remarquables vertus du carbone intraveineux ont été confirmés par Gaudin et Demarez (*Acad. de méd.*, 3 juillet 1934) ; par J. Gaudouin (*Thèse de Paris*, 1935), en ce qui concerne les orchi-épididymites et prostatites aiguës ; par A. Touraine et B. Ménétrel (*Presse médicale*, 12 décembre 1934, p. 1997). Ces derniers auteurs ont d'ailleurs abandonné le carbone animal pour le *végétal*. Leur expérience leur permet de conclure que « les charbons, et en particulier le charbon activé végétal, exercent une action anti-infectieuse de premier ordre ». Pour eux, les indications les plus formelles paraissent être les syndromes infectieux aigus, les dermatoses aiguës ou suppurées, les lymphangites, le rhumatisme infectieux, l'érythème polymorphe, les orchi-épididymites et les salpingo-ovarites,... enfin les septicémies. Les résultats ne sont pas constants, mais dans de très nombreux cas la guérison est rapide (quelques jours) et complète.

Le carbone donnerait des résultats « encourageants » dans l'ulcère de l'estomac, la colibacillose, la maladie de Nicolas-Favre, l'acné, les adénites suppurées, le zona. Par contre, il n'y a que des échecs à enregistrer au cours de la maladie de Hodgkin, du psoriasis, des érythrodermites, de la maladie d'Osler, de la tuberculose.

L'action du carbone, si elle semble assurée par la constatation des faits, demeure d'une essence assez mystérieuse. Saint-Jacques a noté que les polynucléaires augmentaient rapidement après l'injection. Touraine et Ménétrel mettent en avant les propriétés absorbantes et adsorbantes du carbone et se demandent si l'on ne doit pas de plus envisager d'autres mécanismes physico-chimiques, de nature électrique, par exemple.

Auguste Lumière et Suz. Sonnery (*Acad. des sciences*, 18 mars 1935) confirment l'action hyperleucocytogène, qui double approximativement le taux des globules blancs, et pensent que l'action favorable du carbone résulte principalement de cette propriété.

Il y a lieu à recherches ultérieures quant à ce point particulier. Ce qui demeure, d'après l'expérimentation chez l'animal et l'emploi chez l'homme, c'est l'innocuité d'une méthode qui peut constituer un adjuvant non négligeable aux autres moyens, si souvent débordés, de la lutte anti-infectieuse.

5° *La rœntgenthérapie.* — Nous avons également signalé l'an dernier cette méthode, appliquée au traitement des affections inflammatoires, dès 1898, par Lassueur, mais tombée par la suite dans une désuétude totale. Dans un article d'ensemble, I. Salomon et P. Gibert (*Presse médicale*, 7 août 1935, p. 1251), après avoir donné un historique fort instructif de la méthode, en précisent la technique, les indications, les premiers résultats.

Le plus modeste appareillage de radiothérapie est suffisant, car les doses utilisées sont faibles. Plus l'affection est aiguë, plus la dose doit être minime, l'optima oscillant entre 100 et 200 R, le champ d'irradiation dépassant largement la zone inflammatoire. Dans un délai de quatre à huit jours, si le résultat obtenu est nul ou insuffisant, on procède à une seconde application, voire à une troisième.

Avec une telle technique l'innocuité est certaine et totale. On peut traiter ainsi :

les furoncles et les anthrax de sièges divers, en particulier les furoncles de la face où Faure-Beaulieu, Gibert et Solomon (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 29 juin 1934) ont obtenu des succès remarquables ;

les abcès tubéreux de l'aisselle, où il est nécessaire d'ailleurs d'obtenir l'épilation ;

les panaris (Nigaud, *Thèse de Paris*, 1935) : 18 cas

traités, après échec du traitement chirurgical, ont guéri, après une à trois séances de radiothérapie, mais, pour 8 de ces cas, les délais de guérison ont été longs, demandant de quatre à six semaines ; 8 cas traités d'emblée ont tous guéri, après une à trois séances, dans un délai maximum de trois semaines ;

les inflammations aiguës de la bouche, du pharynx, des sinus, « domaine plein de promesses pour la radiothérapie » ;

les abcès du sein (Pfalz) ;

les salpingites : il est intéressant de noter à ce propos, comme les auteurs y insistent, que l'existence d'une annexite, même aiguë, ne doit plus être une contre-indication à la radiothérapie du fibrome utérin. Il est très probable, écrivent-ils, qu'un avenir prochain montrera que de faibles doses de rayonnement constituent le meilleur moyen de « refroidir » une salpingite dans des délais très courts ;

les affections inflammatoires ano-rectales (Bensaude, *Congrès international de radiologie de Zurich*, 1934) : fissures sphinctéralgiques, abcès de la marge de l'anus, hémorroïdes.

Le mécanisme d'action des rayons X est encore incertain. Heidenhain et Fried, pionniers de la méthode, attribuaient le résultat favorable de l'irradiation à une réaction générale d'immunisation, que les recherches ultérieures n'ont pas confirmée. Localement, on constate sous l'action des rayons une alcalose locale, une dilatation des capillaires, une augmentation de la circulation lymphatique.

Quoi qu'il en soit, simplicité et innocuité sont les deux arguments qui incitent à continuer de mettre en œuvre une technique dont les résultats sont d'ores et déjà encourageants.

6° **Chimiothérapies.** — A. **L'or.** — Les querelles passionnées qu'avait fait naître la chrysothérapie semblent bien apaisées. En matière de thérapeutique antituberculeuse, les auteurs gardent sensiblement leurs positions, quelques-unes extrêmes, la plupart opportunistes et modérées comme celle où se placent P. Bourgeois, H. Thiel et J. Levernieux (*Presse médicale*, 6 avril 1935, p. 548) qui se déclarent partisans d'une « chrysothérapie à objectif limité » (Burnand). Ces auteurs pensent qu'on peut obtenir avec l'or des améliorations qui « pour être transitoires n'en sont pas moins réelles », et peuvent permettre, à la faveur du relèvement de l'état général, de l'amélioration des images radiologiques, la mise en œuvre d'une collapsothérapie, autrement impraticable. Mais la chrysothérapie ne doit pas être un prétexte à perdre du temps... Enfin et surtout, dès qu'apparaît un accident imputable à cette thérapeutique, il faut interrompre définitivement le traitement. « On n'a pas le droit, disent excellemment les auteurs, d'exposer le malade à des accidents parfois sérieux pour un bénéfice trop souvent illusoire. »

J. Forestier et A. Certonciny (*Paris médical*, 22 juin 1935, p. 557) consacrent aux sels d'or, actuellement en usage, une revue générale documentée. Les auteurs confirment les heureux résultats de la chrysothérapie dans les polyarthrites chroniques évolutives. Ils donnent des principes directeurs pour la chrysothérapie des maladies chroniques en général, principes identiques à ceux édictés par J. Forestier (*Gaz. méd. de France*, 15 avril 1932) quant au traitement des polyarthrites. Ce traitement doit être aussi *précoce* que possible. Il doit être fait de « séries d'injections répétées, hebdomadaires, bi-hebdomadaires ou même quotidiennes, à moyennes ou petites doses ». Ces séries seront séparées par des intervalles « ni trop courts, ni trop longs ». Pour fixer les idées, les auteurs disent employer, avec l'auro-thiopropanol sulfonate de sodium, des séries de 1gr,50 (à 0gr,10 par semaine) séparées par des intervalles de six à huit semaines, pour le traitement des polyarthrites. Quand il y a des modifications sanguines nettes, comme l'accélération de la sédimentation globulaire et l'élévation du chiffre de floculation à la résorcine, « ces tests constituent un moyen de contrôle très précis sur l'activité thérapeutique des sels d'or ».

Les auteurs pensent que la lésion type sensible à la chrysothérapie, c'est « l'exsudat intratissulaire au sein du tissu conjonctif ».

Marcel Perrault (*Progrès médical*, 28 novembre 1934, p. 1911) donne les résultats acquis en fait de chrysothérapie de la syphilis. Ils sont assez disparates. L'action de l'or sur les lésions cutanéo-muqueuses et sur les réactions humorales a paru à certains auteurs hors de conteste et parfois remarquable, à d'autres nulle ou douteuse ou transitoire. L'action sur la neuro-syphilis a été très peu étudiée, mais jusqu'ici a paru sensiblement nulle (Sézary et Barbé). Par contre, il faut souligner un fait curieux, sur lequel l'auteur insiste, et que d'ailleurs personne n'a expliqué, à savoir que l'or, d'efficacité très douteuse dans la cure de la syphilis (malgré l'illustre parrainage de Th. Paracelse), d'efficacité encore discutée dans celle de la tuberculose, est, par contre, un agent thérapeutique remarquable contre l'association syphilis et tuberculose (Lébeuf et Mollard, Sayé, Cordier, D. Popovitch...). Il y a là quelque chose à retenir du point de vue pratique et un encouragement à persister dans l'étude de la chrysothérapie de la syphilis.

B. **L'antimoine.** — Suivant l'expression de Levent (*Gaz. des hôp.*, 24 juillet 1935, p. 1009), c'est le renouveau de l'antimoine. C'est surtout le kala-azar qui bénéficie — remarquablement — de la médication stibiée. De nombreuses publications ont paru à ce sujet, en particulier de P. Girau (*Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 11 janvier 1935, p. 39), R. Bénard, M. Poumailloux et J. Brincourt (*Ibid.*, 8 février 1935, p. 262), J. Decourt et Ch. Aries (*Ibid.*, 8 février 1935, p. 272), P. Merklen et L. Israël (*Ibid.*, 1er mars 1935, p. 325), d'Œlsnitz, R. Galavielle et A. Raybaut (*Ibid.*, 8 mars 1935, p. 248), J. Piéri (*Ibid.*, 28 juin 1935, p. 1122), Lesné, Launay et Loisel (*Soc. péd.*, 18 décembre 1934), P. Nobécourt, Ducas et Prétet (*Soc. péd.*, 29 janvier 1935), R. Martin, V.

Chorine et G. Rouessé (*Soc. de pathol. exotique*, 8 mai 1935), P. Giraud et Haïm (*Soc. méd. de Marseille*, 26 juin 1935). Enfin, dans un numéro spécial du *Journal médical français* (novembre 1934), le traitement du kala-azar par les antimoniaux est exposé dans le détail par divers auteurs.

Nous n'insisterons pas sur la technique du traitement. On sait que la majorité des auteurs préfèrent la voie endoveineuse. Les antimoniaux utilisés étaient soit des composés du type de l'émétique, soit des composés organiques. Parmi ces derniers, celui qui semble avoir le plus retenu l'attention des auteurs est l'uréa-stibamine de Bramachari. On observe parfois, surtout chez l'enfant, car le kala-azar de l'adulte semble plus résistant à la thérapeutique et contraint parfois à des méthodes complémentaires, chimiothérapiques (or dans un cas de J. Piéri) ou surtout chirurgicales (splénectomie), de remarquables succès avec des doses assez modestes. Mais cependant, ici comme toujours en matière de chimiothérapie, l'emploi de doses fortes paraît désirable. La posologie classique de 1/3 de centigramme par kilogramme de poids corporel paraît trop faible. Il y a des cas d'espèces où l'on pourra aller beaucoup plus haut. La dose de 1/2 centigramme est celle que conseille actuellement d'Œlsnitz, qui écrit par ailleurs : « En conclusion, il apparaît de plus en plus nettement que le meilleur mode de traitement stibié du kala-azar est l'emploi initial de doses suffisamment fortes, répétées et prolongées, d'un sel organique d'antimoine tout à la fois très actif et peu toxique. »

La stibiothérapie a été tentée avec plus ou moins de succès dans diverses autres affections (leishmanioses en général, billarzioses, maladie de Hodgkin...) et en particulier elle a paru à Sézary et à ses collaborateurs être utile dans la cure de la maladie de Nicolas et Favre. On trouvera, dans ce même numéro, un article de Sézary sur la question. Nous devons signaler qu'après avoir, au début de ses essais, utilisé l'émétique, l'auteur a employé un nouveau sel organique, l'antimonio-thiomalate de lithium (du professeur Launoy). Ce sel (qu'on trouve dans le commerce) est utilisable dans toutes les indications de la stibiothérapie et il semble bien qu'il s'agisse là (à l'égal de l'uréastibamine) « d'un sel organique d'antimoine tout à la fois très actif et peu toxique ». Il a en outre l'intérêt de s'administrer par voie intramusculaire. Sézary et Bolgert (*Bull. et mém. Soc. méd. des hôpitaux Paris*, 22 mars 1935, p. 555) indiquent la posologie suivante (contre la lymphogranulomatose inguinale) : on peut commencer par une dose de 6 centigrammes, continuer par 12, puis 18 centigrammes, à raison de 3 injections par semaine, et atteindre le plus souvent 21, 24, 27 et même 30 centigrammes par injection. A ces doses maxima qu'on peut répéter pendant plusieurs semaines, l'antimonio-thiomalate de lithium n'a pas d'action toxique importante. Ce qui peut gêner le traitement, c'est l'apparition de douleurs rhumatoïdes, à partir d'une certaine dose, d'ailleurs variable d'un sujet à l'autre, et parfois, chez le même sujet, d'une série à l'autre. On répétera la dose maxima ne provoquant pas de myalgies importantes, de façon que la dose totale administrée dans une série aille de 2 à 4 grammes. Après un intervalle de trois à quatre semaines, on peut reprendre, si besoin, le traitement. En dehors de ce rhumatisme stibié, que ne préviennent pas les « désensibilisants » habituels, autohémothérapie ou hyposulfite de soude par exemple, les inconvénients de la drogue semblent négligeables : asthénie et anorexie légères, anémie passagère.

C. **Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine.** — Ce colorant azoïque dérivé de la chrysoïdine (Mietzsch et Klarer, 1932) est le dernier en date des agents thérapeutiques qu'on nous propose contre les affections dues au streptocoque hémolytique. Il semble d'ailleurs pouvoir être utilisable au cours des staphylococcies (et peut-être des pneumococcies), mais, dans la mesure où il prétend à la spécificité, c'est contre le streptocoque hémolytique (et non le viridans) qu'il donne expérimentalement (Domagk, *Deutsch. med. Woch.*, 1935, p. 250 ; Levaditi et Vaisman, *Acad. des sc.*, 13 mai 1935) des résultats remarquables. Ces résultats ne sont constatés qu'*in vivo*, alors qu'*in vitro* le pouvoir antiseptique est des plus faible. C'est d'ailleurs là une loi générale en matière de chimiothérapie. On sait bien par exemple que les arsenicaux ne sont pas tréponémicides *in vitro*, même à des concentrations qu'ils n'atteignent jamais dans l'organisme.

En clinique, de bons résultats ont été publiés dans des cas de phlegmons, d'érysipèle, de méningites purulentes otogènes (Caussé, Loiseau et Gisselbrecht, *Soc. de laryngol. hôp. Paris*, 8 juillet 1935), d'infections puerpérales (M. Lacomme, *Soc. d'obst. et de gyn. Paris*, 1er juillet 1935). On ne saurait, bien entendu, accueillir avec assez de réserve ces différents faits. En matière de streptococcies, le pronostic des meilleurs est souvent dérouté, dans les deux sens. Il ne faut donc pas se hâter d'attribuer à une drogue un succès thérapeutique qui se confond peut-être avec l'évolution naturelle de la maladie.

C'est dans cet esprit critique que R. Worms et S. Daum (*Bulletin général de thérapeutique*, 1935, n° 7, page 289), après avoir donné une revue générale des traitements de l'érysipèle, envisagent, dans la cure de cette affection, l'action du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Leurs résultats, obtenus à l'hôpital Claude Bernard, sont nettement encourageants, parallèles à ceux de Gmelin : « chute de la température complète en vingt-quatre heures, ou complétée le jour suivant, augmentation de la diurèse, amélioration des signes généraux. Localement, mais souvent de façon plus tardive, la plaque s'arrête dans son extension ; le troisième ou le quatrième jour, les signes inflammatoires commencent à rétrocéder ». Les auteurs se défendent de tirer des conclusions définitives. Mais ils pensent que l'ensemble de leurs constatations incline de la façon la plus nette

à poursuivre les essais. D'autant que l'innocuité du produit paraît complète. Tout au moins jusqu'ici n'a-t-on noté aucune influence fâcheuse sur le rein, le foie, le sang.

La voie d'administration est buccale de préférence, le produit étant trop peu soluble pour qu'on en puisse introduire suffisamment par la voie veineuse. Il existe cependant, dans le commerce, à côté des dragées, des ampoules de 20 centimètres cubes contenant $0^{gr},10$ de produit. Il est donc loisible, en cas de grande urgence, d'injecter de 20 à 100 centimètres cubes par voie veineuse tout en commençant, par ailleurs, l'administration par voie buccale. On donnera de 6 à 12 comprimés à $0^{gr},25$ par jour, par prises espacées, à distance des repas, pendant trois à quatre jours conséeutifs suivant l'effet obtenu. Il est bon de continuer à doses moindres, ou minimes, la médication pendant quelques jours après la guérison clinique. Ces doses concernent l'adulte. Elles seront réduites, chez l'enfant ou le nourrisson, en proportion de l'âge et de la masse corporelle.

Certains sujets présentent de l'intolérance gastrique qui cède habituellement aux alcalins, ou de la diarrhée, à traiter par le sous-nitrate de bismuth Signalons que le produit communique aux humeurs, à l'urine surtout, une coloration rouge-acajou.

7° ***Sérothérapie des paralysies diphtériques.*** — Parmi les sujets controversés, le traitement des paralysies diphtériques ne manque pas de se pousser à un rang fort honorable. Les auteurs en ont discuté à nouveau, sans que pour autant, faute d'arguments suffisamment décisifs pour entraîner la conviction de tous, les positions des uns et des autres en soient changées.

C'est l'observation de R. Kourilsky, H. Baruk et M. Aubry (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 14 décembre 1934, p. 1706) qui a réveillé la querelle. Il s'agissait d'une paralysie à forme vestibulaire (dont certains auteurs ont d'ailleurs discuté la légitimité en tant que diphtérique), contre laquelle les auteurs ont usé de la sérothérapie, ce dont ils ont lieu, pensent-ils, de se louer.

A propos de cette communication, J. Comby (*Bull. Soc. méd. hôp. de Paris*, 21 décembre 1934, p. 1756) prononce à nouveau un chaleureux plaidoyer en faveur de la sérothérapie : « Ceux qui repoussent, d'une façon absolue, et pour tous les cas, la sérothérapie antidiphtérique dans les paralysies tardives, assument une lourde responsabilité. »

G. Marchal, P. Soulié et Ch. Grupper (*Bull. Soc. méd. hôp. de Paris*, 11 janvier 1935, p. 52) ont, dans le cas qu'ils rapportent, associé à la sérothérapie la narcose à l'éther. Ils ont observé, dans ces conditions, une rétrocession rapide, par étapes successives, nettement déclenchées par chacune des anesthésies, et pensent qu'il s'agit là d'une méthode appelée à se généraliser dans le traitement des paralysies diphtériques, dans leurs formes graves et traînantes.

Mais Grenet (*Ibid.*, 18 janvier 1935, p. 172) dit s'être livré jadis, avec P. Isaac-Georges, à plusieurs essais analogues, et cela sans aucun succès. Il rappelle, par ailleurs, que c'est toujours entre le quarantième et le cinquante-deuxième jour que se produisent les guérisons spontanées, *et les autres.*

R. Debré, Ramon et P. Uhry (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 18 janvier 1935, p. 116) pensent qu'il faut injecter du sérum à des sujets atteints ou même simplement suspects de paralysies diphtériques et qui n'ont pas été traités encore, ou à des malades atteints de paralysies, s'ils ont été insuffisamment traités ou s'ils ont une réaction de Schick positive. Mais, si, par contre, malgré un traitement convenable, une paralysie diphtérique se déclare, il leur paraît inutile alors d'injecter du sérum. L'expérimentation confirme d'ailleurs les présomptions de la clinique sur ce point.

Lesné (*même séance*) est du même avis. De plus, il insiste sur l'intérêt que présente l'emploi de la *strychnine à hautes doses* (7 à 8 milligrammes par jour, par voie sous-cutanée, et même 1 milligramme par voie veineuse) toujours fort bien tolérée par l'enfant.

Peut-être pourrait-on utiliser là aussi, à titre d'adjuvant, la thérapeutique que propose J. Tinel (*La Pratique médicale française*, décembre [B] 1934) pour les polynévrites en général, et qui consiste à utiliser les « méthodes anti-choc ». Le meilleur procédé lui paraît être l'injection intraveineuse quotidienne de doses croissantes de chlorure de calcium (de 2 à 10 centimètres cubes d'une solution à 10 p. 100) associée alternativement soit à une autohémothérapie également progressive (de 2 à 10 centimètres cubes), soit aux injections intradermiques de peptone (1/4 centimètre cube d'une solution à $0^{gr},25$ par centimètre cube), soit encore à l'injection intradermique de quelques gouttes d'une solution de venin de serpent.

8° ***Le traitement du tétanos par le curare.*** — Plusieurs auteurs anglais (Leslie Cole, *The Lancet*, 1er septembre 1934 ; A. W. Florey, H. E. Harding et P. Fildes, *The Lancet*, 10 novembre 1934 ; J. S. Mitchell, *The Lancet*, 2 février 1935) ont eu l'idée de traiter le tétanos par la curarisation.

On sait que le principal effet du curare est de produire d'abord une paralysie des muscles volontaires, puis ensuite des muscles respiratoires. Cole a employé le curare dans 2 cas très graves. Dans le premier, un cultivateur atteint de tétanos très grave, malgré qu'il eut reçu dans les veines 200 000 unités antitoxiques, guérit à la suite de 8 injections de curare : quatre doses (32 milligrammes) en six heures amenant d'abord une sédation de quarante-huit heures, quatre doses terminales complétant la guérison. Le second cas fut moins heureux : les spasmes cessèrent, mais la mort survint. Il s'agissait d'ailleurs d'un cas extrêmement sévère, dont l'incubation n'avait été que de quarante-huit heures.

Enfin, l'emploi du curare (ou de la curarine) ne semble pas de tout repos. Il faut, en effet, pour que la drogue agisse, employer la dose toxique liminaire :

celle qui est presque suffisante pour arrêter le diaphragme. Si l'on dépasse un peu cette dose, on obtient l'arrêt du diaphragme. La respiration artificielle est alors nécessaire.

Comme l'écrit Mitchell, ce traitement du tétanos par la curarine n'est pas encore codifié. Il conseille conjointement au traitement par l'antitoxine et par l'anesthésie (avertine, morphine, calmants bromés), le chlorhydrate de curarine à la dose d'un dixième de milligramme, toutes les quatre heures, en augmentant progressivement la dose jusqu'à 1/2 milligramme toutes les quatre heures.

Il semble bien que de nouvelles recherches soient indispensables à l'appréciation de la méthode, de ses résultats et de ses dangers éventuels.

II. — CHIRURGIE ET MÉDICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

1° ***La thyroïdectomie totale dans les asystolies invétérées.*** — D'Amérique nous est arrivée une thérapeutique, dès l'abord un peu inquiétante, mais qui semble avoir déjà donné les preuves de son efficacité : la thyroïdectomie *totale* comme traitement de certaines asystolies par ailleurs irréductibles, et aussi de certaines angines de poitrine.

C'est l'École de Boston, avec E. C. Cutler, S. A. Levine et E. C. Eppinger (*New England J. of. med.*, 5 octobre 1933 ; *Med. Assembly of North America*, *Cleveland*, octobre 1933 ; *Presse médicale*, 9 juin 1934), avec D. D. Berlin et H. L. Blumgart (*Arch. of int. med.*, juin et août 1933 ; *New-York State J. of med.*, 15 décembre 1934), qui est mère de la méthode.

G. Arnulf (*Presse médicale*, 19 décembre 1934) en a donné une très bonne mise au point.

A l'heure actuelle, cette thérapeutique nouvelle a été appliquée par les auteurs américains à plus de 130 malades avec des résultats dans l'ensemble très satisfaisants. C'est ainsi que, dans la statistique de David B. Berlin et H. L. Blumgart, sur 35 malades opérés pour asystolie, 22 maintiennent leur compensation fonctionnelle (deux à dix-sept mois après l'opération) ; 5 ont présenté une nouvelle décompensation, mais seulement transitoire ; 6 sont morts de un à onze mois après l'intervention ; 2 seulement n'ont présenté aucune amélioration. Il est à noter que les 22 sujets améliorés *travaillent ou sont capables de travailler.*

En gros, l'idée directrice semble avoir été celle-ci : puisqu'on ne peut plus adapter le cœur aux besoins de l'organisme, il faut adapter l'organisme aux possibilités de la circulation.

On sait, en effet, qu'il existe un parallélisme certain entre la vitesse du courant circulatoire et le degré du métabolisme de base, lequel est un des témoins les plus fidèles de l'état thyroïdien. A l'hyperthyroïdie, à l'hypermétabolisme, correspond une vitesse du courant sanguin accrue ; à l'hypothyroïdie, à l'hypométabolisme, une vitesse diminuée.

La consommation d'oxygène par les tissus entre également en ligne de compte. Elle est d'autant moins grande que le métabolisme basal est plus bas. C'est même là vraisemblablement surtout que réside la justification de la méthode, puisque, s'il peut paraître, à la rigueur, indiqué de diminuer la vitesse du courant sanguin dans certaines angines de poitrine non accompagnées de défaillance cardiaque (et les auteurs en ont guéri ou amélioré de telles), il serait singulier de chercher un tel résultat au cours de la grande asystolie banale où cette vitesse circulatoire est déjà bien réduite, comme la stase veineuse en témoigne cliniquement, et comme, au surplus, l'ont montré les différentes méthodes de laboratoire.

Il est curieux aussi de rappeler qu'il existe des observations classiques, dans la littérature française en particulier, d'asystolie et d'angor pectoris imputés à l'insuffisance thyroïdienne *et d'ailleurs guéris par l'opothérapie thyroïdienne.*

Le mode d'action de la thyroïdectomie totale n'est donc pas, comme l'écrit Arnulf, «extrêmement simple à comprendre ».

D'autre part, il est un peu surprenant de constater que l'extirpation totale de la thyroïde n'ait entraîné, dans la quasi-totalité des cas, que des accidents frustes d'hypothyroïdie : teinte jaunâtre des téguments, lente poussée des poils (un malade ne se rasait plus qu'une fois par semaine, au lieu de chaque jour, dans un cas cité par Arnulf), quelquefois sensation de froid aux extrémités, mais l'intellect est conservé.

Arnulf rappelle que la thyroïdectomie totale était déjà pratiquée, sans plus de dommage, dans le traitement du cancer du corps thyroïde, par Bérard (de Lyon), Sudek, Pemberton. Mais ceci ne résout pas le problème.

R. Pugliese (*Presse médicale*, 3 avril 1935) pense, se fondant sur ses recherches expérimentales chez le chien, en trouver l'explication dans une vicariance des parathyroïdes, dont une faible partie revêt, après thyroïdectomie totale, l'aspect histologique de la thyroïde en hyperfonctionnement.

Quoi qu'il en soit, les faits sont là : l'amélioration obtenue chez certains asystoliques invétérés à corps thyroïde normal, sans hypermétabolisme, est aussi manifeste, aussi importante, aussi totale parfois, que celle qu'on obtient chez les asystoliques par hyperthyroïdie.

C'est d'ailleurs ce qu'ont vérifié en Allemagne G. Bankoff (*Arch. f. Klin. Chir.*, 20 février 1935) et en France C. Lian et H. Welti (*Soc. de chirurgie*, 27 mars 1935 ; *Soc. de thérapeutique*, 10 avril 1935).

Mais la méthode n'est pas une panacée.

Il ne faut intervenir que chez les sujets que n'améliorent pas les traitements habituels, correctement institués. Il faut éliminer les malades chez lesquels évolue encore la maladie causale (maladie de Bouillaud, endocardite infectieuse, syphilis). Il ne faut opérer que des malades en état de subir l'intervention, c'est-à-dire écarter les cardiaques à la phase

vraiment terminale, et d'autre part, dans la mesure du possible, n'intervenir que chez des sujets susceptibles d'en retirer un bénéfice certain.

Cette dernière condition est évidemment d'appréciation parfois malaisée. Il a semblé aux auteurs américains qu'il fallait rejeter les sujets à métabolisme bas (au dessous de 15), d'autant qu'ils sont en outre voués à des accidents myxœdémateux. Il leur a semblé également que les asystoliques aptes à bénéficier au maximum de la méthode étaient ceux qu'améliorait le repos au lit. C'est là un critère qui paraît d'une valeur assez faible.

Nous n'insisterons pas sur la technique : préparation par le repos en chambre isolée (en atmosphère suroxygénée pour Parson de New-York), par les sédatifs (opiacés, barbituriques), par les cardiotoniques. Le métabolisme de base sera soigneusement mesuré. Intervention sous anesthésie locale en règle. *La thyroïdectomie sera rigoureusement totale,* l'expérience ayant surabondamment prouvé que la subtotale, aussi bien chez les sujets à métabolisme normal que chez les hyperthyroïdiens, était inefficace. Bien entendu, les récurrents et les parathyroïdes externes seront soigneusement respectés. A la suite de l'intervention, le malade sera surveillé. Il importe de pratiquer régulièrement la mesure du métabolisme basal. Si ce dernier tombait au dessous de —30, ou si des signes cliniques de myxœdème franc apparaissaient, la médication thyroïdienne serait instaurée.

La mortalité opératoire est très faible. Elle le sera plus encore à l'avenir, parce que, dans les statistiques actuelles, son taux (10 p. 100) est expliqué par le fait que les premiers malades traités étaient dans un état pratiquement désespéré.

Les résultats thérapeutiques, nous les avons déjà signalés. Ils sont parfois remarquables : le malade vide ses œdèmes, régularise son cœur, peut reprendre une vie sociale active. Ils sont parfois seulement partiels, mais encore très honorables. Le fait qu'on enregistre un contingent non négligeable (20 p. 100) de cas où l'amélioration est nulle incite à penser que les indications de la méthode ne sont pas encore suffisamment précises.

Il n'importe. Il s'agit là d'une thérapeutique à retenir et dont l'avenir paraît riche de promesses.

2° L **traitement chirurgical de l'angine de poitrine.** — En France, le traitement chirurgical de l'angine de poitrine est jusqu'ici demeuré dans le domaine de la sympathicotomie et de la stellexérèse, la querelle du ganglion étoilé (il faut l'enlever, pour Leriche; il faut bien se garder d'y toucher, pour Danielopolu) continuant de faire couler des flots d'encre.

Un article d'ensemble, de synthèse, du professeur Leriche (*L'Orientation médicale*, avril 1935) expose au mieux *l'état actuel de la question du traitement chirurgical de l'angine de poitrine.* Pour l'auteur, la crise d'angine de poitrine est essentiellement une crise vasculaire, identique aux crises vaso-constrictives des membres, quand les artères sont malades. Elle paraît provoquée par une excitation naissant soit dans la paroi coronarienne, soit dans le myocarde, soit dans la paroi aortique, soit à distance, hors du cœur, et se réfléchissant, au niveau du ganglion stellaire, à la fois sur la moelle et sur la musculature lisse des vaisseaux. La douleur n'est qu'un élément clinique bruyant de la crise angineuse. Ce n'est pas elle qui en constitue le danger. Le but de l'intervention n'est donc pas de supprimer la douleur, mais d'abolir les voies du réflexe vaso-constricteur, soit en enlevant le ganglion stellaire, centre réflexe, soit en coupant les fibres qui arrivent à lui, voies centripètes du réflexe, et, en outre, de couper les vaso-constricteurs coronariens.

L'auteur a opéré, de 1925 à 1934, 20 cas d'angors. Sur ces 20 cas, il n'y a eu aucune mort opératoire, et aucune aggravation. « Aucun malade n'a regretté l'opération. » Aucun malade n'a eu d'aggravation, électrocardiographique. Donc, opération bénigne bien que techniquement difficile, n'aggravant pas l'état du cœur.

Deux des cas correspondaient à des indications mal posées : cardiopathies, malades âgés. Six sont trop récents. Restent 12 cas, sur lesquels il y a 3 guérisons complètes : une de neuf ans, une de cinq ans et demi, une de quatre ans. Ces 3 opérés n'ont plus de douleurs. Ils peuvent marcher, travailler, monter des étages. Quatre malades n'ont été qu'améliorés grandement. Un malade, qui était dans un état très grave, a été amélioré insuffisamment, mais il n'a été opéré que d'un seul côté. Quatre derniers malades présentaient les signes cliniques et électrocardiographiques d'une oblitération coronarienne étendue. Ils ont été partiellement améliorés. Leriche ajoute : « Vous voyez quelles difficultés on rencontre pour classer les faits. Aussi je pense que, dans le jugement de pareille question, quelque chose a plus de valeur que la statistique : l'opinion objective d'un homme qui étudie la question depuis dix ans. Et je la formulerai ainsi : l'opération m'a donné plus que je n'en attendais, depuis le jour où j'ai vraiment compris la complexité de la maladie. »

Quelle est la meilleure opération ? On sait que Danielopolu redoute beaucoup les conséquences physiologiques de la suppression du ganglion stellaire. Leriche pense que si l'on opère avec douceur, suivant les principes de la neuro-chirurgie, sans traction, sans brutalité, avec novocaïnisation systématique de la chaîne sympathique, l'opération est très bénigne et ne trouble aucune fonction. Il a pratiqué, avec Fontaine, 110 stellectomies dans diverses circonstances, 14 bilatérales, sans une mort, et sans que l'électrocardiogramme fût modifié. Doit-on opérer des deux côtés ? Théoriquement, oui et, expérimentalement, oui. Pratiquement, des malades ont guéri avec une opération unilatérale. Quels malades faut-il opérer ? Premièrement, ceux qui n'ont pas de troubles électrocardiographiques : ils peuvent guérir complètement. Deuxièmement, les oblitérations corona-

riennes débutantes. Là, comme ailleurs, il faut intervenir le plus précocement possible. Si l'on intervient tard (oblitération coronarienne grave, cardiopathie avec angine) les résultats sont médiocres et l'indication discutable. Il faut, d'ailleurs, se méfier de l'émotivité des malades à opérer, comme en témoigne l'observation de Ch. Laubry et Heim de Balsac (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 13 juillet 1934, p. 1248) concernant un cas d'angine de poitrine mortel, sur la table d'opération : « Les premiers temps (de l'intervention) se passent admirablement. La découverte de la chaîne sympathique se fait sans incident. Mais, au moment même où le ganglion étoilé est piqué en vue de son anesthésie locale à la cocaïne, se produit avec une brutalité étonnante une expectoration œdémateuse énorme... et la mort survient en quelques minutes. » Aussi C. Lian et H. Welti (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 19 octobre 1934, p. 1327), qui ont toujours redouté la piqûre de l'étoilé, se contentent-ils de verser de la novocaïne dessus et de le tirailler au minimum, en sectionnant tous ses rameaux avant de l'enlever.

En somme, qu'on incrimine la piqûre de l'étoilé (Lian et Welti) ou plutôt l'émotivité du malade (Laubry), cette chirurgie du sympathique réclame de l'opérateur de grandes qualités de prudence et de douceur.

3° ***Le traitement des tachycardies sinusales par les interventions sur le sympathique.*** — Les interventions sur le sympathique cervico-thoracique (P. Savy, R. Froment et G. Pelot, *Journal de méd. de Lyon*, 20 avril 1935), la stellectomie double (Langeron, G. Desbonnets et G. Devallez, *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 5 avril 1935, p. 640 ; L. Bouchat et R. Froment, *Bull. Soc. méd. hôp. Lyon*, 21 janvier 1935 ; R. Leriche, L. Bouchut et R. Froment, *Presse médicale*, 29 juin 1935, p. 1041) ont donné d'excellents résultats (deux mois de recul dans le cas de Langeron, dix-huit mois dans celui de Bouchut et Froment) dans des cas de tachycardie sinusale permanente que la moindre émotion, le plus petit effort, exagèrent à l'extrême et qui font du sujet de véritables infirmes. Dans le cas de Langeron, dans celui de Leriche, on a constaté à l'examen anatomique des ganglions étoilés des altérations histologiques certaines. La pathogénie sympathique du syndrome semblant bien assise, l'opération étant bénigne en elle-même entre des mains exercées, il faut la conseiller devant des syndromes de ce genre qui résistent par ailleurs aux ressources totales de la thérapeutique médicale actuelle.

4° ***Injections antiseptiques intra-artérielles.*** — Malgré le bilan un peu inquiétant de l'artériographie, grevé des nombreux désastres qu'on a rapportés de toutes parts récemment (et l'on est en droit de penser qu'un grand nombre de cas sont restés dans l'ombre, les auteurs préférant généralement les succès aux échecs), Pierre Goinard, Mme Mondzain-Lemaire et Pietri (*Presse médicale*, 17 janvier 1935, p. 83, et 2 octobre 1935, p. 1521) nous proposent *les injections antiseptiques intra-artérielles*, au moins dans des circonstances exceptionnelles, lorsque les moyens chirurgicaux s'avèrent insuffisants.

Pour ces auteurs, l'indication la plus typique est l'infection grave d'un membre, pour laquelle on ne voit plus d'autre ressource que l'amputation. Une injection peut sauver le membre. La solution à utiliser est la suivante : violet de gentiane, 1 gramme ; alcool à 95°, 10 grammes ; eau, 100 grammes. On injecte moins de 10 centimètres cubes dans la fémorale, moins de 5 dans l'humérale au pli du coude.

Les autres indications sont plus discutables, disent les auteurs. La méthode a pu procurer la rapide guérison de suppurations chroniques rebelles. Mais ici intervient une contre-indication formelle, au moins des solutions hydro-alcooliques : se garder de ces injections, lorsque l'indice oscillométrique est abaissé par rapport au côté sain. Passer outre serait s'exposer à des accidents de sphacèle. Les injections intra-artérielles d'antiseptiques, en dehors du cas ci-dessus, sont inoffensives pour l'artère, pour le membre, pour l'organisme. C'est l'opinion, au moins, des auteurs.

Les injections intra-artérielles, ajoutent-ils, sont presque aussi simples que les injections intraveineuses ; elles sont moins dangereuses pour l'organisme.

Cette dernière assertion paraît appeler quelques réserves.

X.-J. Contiades, G. Ungar et J. Noulleau (*Presse médicale*, 19 octobre 1935, p. 1630) ont cherché à préciser le mécanisme qui préside à l'éclosion « de la série impressionnante de cas malheureux » consécutifs aux injections intra-artérielles, spécialement à celles pratiquées dans un but diagnostique (artériographie). Ils pensent pouvoir conclure que la nocivité des substances introduites par cette voie se réfère à « des perturbations vasomotrices profondes par le double mécanisme d'une décharge adrénalinique et surtout d'une libération locale de substances histaminiques ». L'intradermo-réaction à l'adrénaline (L. Bazy et H. Reboul), la cuti-réaction à l'histamine, l'étude de la raie vasomotrice, permettraient de prévoir les réactions des sujets aux substances de contraste.

Ce qui nous paraît résulter de ces travaux, c'est qu'on ne saurait être assez prudent dans l'emploi de ces diverses injections intra-artérielles, qu'elles aient un but diagnostique ou thérapeutique. Les méthodes et les indications ne sont encore suffisamment au point.

5° ***Le traitement immédiat des phlébites post-opératoires par l'infiltration novocaïnique du sympathique lombaire.*** — R. Leriche et J. Kunlin (*Presse médicale*, 22 septembre 1934, p. 1481), J. Kunlin et E. Lucinesco (*Soc. de chir. de Paris*, 10 juillet 1935), rapportent les excellents résultats que donne, dans les phlébites, l'infiltration répétée et précoce du sympathique lombaire, dès le premier symptôme douloureux, sans attendre l'œdème nettement constitué. On constate la disparition de la dou-

leur, la diminution, puis la disparition définitive des œdèmes, la chute de la température. Dans l'ensemble, la durée de la phlébite est raccourcie. Deux malades se sont levés deux semaines après le début de leur phlébite, deux autres un mois après. L'infiltration du sympathique lombaire ne vise qu'à supprimer l'élément périveineux, l'élément sympathique, c'est-à-dire les phénomènes spasmodiques. La technique de l'infiltration est simple (R. Leriche et R. Fontaine *Presse médicale*, 17 novembre 1934, p. 1843) : on sait que la colonne sympathique lombaire est placée de part et d'autre de la colonne, sur ses flancs, en dedans du psoas, juste au contact de l'os, plaquée contre son surtout fibreux qui l'immobilise. A droite, la veine cave est devant elle. A gauche, l'aorte la recouvre moins.

Une aiguille de 10 à 12 centimètres, de 6/10 millimètre de diamètre, enfoncée obliquement dessus ou dessous l'apophyse transverse lombaire, à deux travers de doigt de la ligne épineuse, allant prendre le contact du corps vertébral, atteignant le bord antérieur de l'os, est au niveau même du sympathique. Le deuxième ganglion, habituellement le plus volumineux, situé à la hauteur de la deuxième lombaire, est le point d'élection de la section physiologique par novocaïnisation. On injecte 10 ou, mieux, 20 centimètres cubes d'une solution de novocaïne à 1 p. 100, sans adrénaline.

Des schémas, très explicites, accompagnent l'article des auteurs, qui ont pratiqué une centaine d'injections sans incident.

L'infiltration anesthésique de la chaîne sympathique lombaire produit, en quelques secondes, un réchauffement subjectif et objectif de la jambe et du pied, une augmentation de la valeur oscillométrique de la circulation. Les malades sentent « la chaleur leur descendre dans les jambes ». L'effet est unilatéral. Mais il y a retentissement sur le côté opposé. Cet effet est temporaire, mais, par répétition de l'anesthésie, on peut obtenir des sédations de longue durée.

Cette technique donne également de bons résultats dans les artérites, l'embolie fémorale, les syndromes vaso-moteurs post-traumatiques, les arthrites douloureuses, les moignons douloureux...

6° ***Les injections intracardiaques d'ouabaïne.*** — C. Lian et A. Abaza (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 29 mars 1935, p. 737) rapportent qu'en injection intracardiaque l'ouabaïne donne une réponse électrocardiographique meilleure que l'adrénaline. Dans la discussion consécutive, A. Clerc se déclare opposé à cette pratique de l'injection intracardiaque d'ouabaïne et rappelle les accidents observés avec les strophantines. Mais M. Faure-Beaulieu et M. Cord (*Bull. Soc. méd. hôp.*, 3 mai 1935, p. 804) rapportent l'observation d'un grand asystolique qui fit un collapsus très marqué et fut traité par l'ouabaïne intracardiaque, à la suite de quoi la survie après réanimation fut de deux mois. De son côté, J. Paraf a traité une syncope mortelle par le même procédé (*Bull. Soc. hôp. Paris*, 10 mai 1935, p. 852) : il a obtenu la réanimation et une survie consécutive de dix-huit jours.

C. Lian et A. Abaza (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 28 juin 1935, p. 1247) sont revenus sur cette question des injections intracardiaques d'ouabaïne en apportant des faits cliniques et les résultats de recherches expérimentales personnelles.

Voici le résumé de leur communication : le procédé est d'une innocuité certaine, car de nombreux auteurs, utilisant la strophantine, plus toxique que l'ouabaïne, n'ont jamais eu d'accidents. Ainsi Fleckseder, Holweg, Weber, Von den Velden, Blau, Hesse, Schulz, Curt Meyer, etc.

Schulze a fait, en quatre mois, 15 injections intracardiaques de strophantine chez une jeune asystolique ; Fleckseder a réanimé 4 cas de syncopes.

Expérimentant chez le chien, les auteurs ont comparé ouabaïne et adrénaline. Voici leurs conclusions : l'ouabaïne mérite d'être employée *in extremis* en injections intracardiaques, après l'échec des médications intramusculaires et intraveineuses, dans les états de mort apparente dus à une syncope brutale.

Elle paraît devoir être préférée à l'adrénaline dans les cas de fibrillation ventriculaire et au cours de l'anesthésie chloroformique (syncope adrénalino-chloroformique). Au contraire, l'adrénaline est à choisir dans les arrêts ventriculaires.

En l'absence de contrôle électrocardiographique, le produit à préférer en injection intracardiaque semble être l'ouabaïne à la dose d'un quart de milligramme dans les syncopes d'origine cardiaque (syndrome de Stokes-Adams) et l'adrénaline à la dose de 1 milligramme dans les syncopes d'origine vasculaire (état de schock).

Dans tous les cas, après l'échec manifeste de l'un de ces deux produits, il est justifié de faire appel à l'autre.

7° ***L'alcool octylique primaire (octanol).*** — Sterne (*Thèse de Paris*, 1935, et *La Médecine*, 1935, n° 4, p. 221), travaillant sous l'inspiration du professeur Clerc, a étudié un corps intéressant, récemment introduit dans la thérapeutique : l'alcool octylique primaire ou octanol.

On l'utilise sous deux formes : la solution saturée dans l'éthanol à 33 p. 100 (au 1/500 environ) employée en expérimentation ; la solution aqueuse saturée d'octanol, administrée chez l'homme, et dont le titre ne dépasse pas 1/50 000 à 1/100 000. C'est un puissant hypotenseur qui agit en abaissant la tension superficielle du milieu intérieur.

Expérimentalement, chez le chien, l'octanol se montre : hypotenseur (sans phénomènes vasomoteurs) par abaissement de la tension superficielle du sang ; diurétique très actif ; coagulant puissant. Cliniquement, l'octanol est indiqué :

Dans l'hypertension artérielle, où l'on emploie la solution aqueuse saturée par voie intraveineuse, par séries de 10 à 12 injections de 5 à 10 centimètres cubes, faites tous les jours ou tous les deux jours. Le

résultat le plus constant est l'amélioration des troubles fonctionnels, dès la troisième ou quatrième injection. Puis, vers la cinquième ou sixième piqûre, dans les deux tiers des cas, il y a augmentation de la diurèse. La baisse tensionnelle est inconstante et plus tardive, et paraît d'ailleurs indépendante de la forme de l'hypertension. Il n'existe pas de contre-indications et jamais on n'a observé d'accidents.

La durée de l'amélioration est longue : deux à six mois.

La voie buccale est moins efficace que la voie veineuse.

L'octanol aurait encore donné d'excellents résultats dans les néphrites avec œdèmes, où l'on obtient le rétablissement de la diurèse, et dans les hémorragies : 10 à 15 centimètres cubes intraveineux d'une solution d'octanol à 10 p. 100 dans l'alcool éthylique à 33 p. 100.

III. — MÉDICATIONS SANGUINES.

1° **Emploi du rouge Congo dans l'anémie pernicieuse.** — M. Massa et G. Zolezzi (*Klin. Woch.*, 16 février 1935) ont observé que l'administration du rouge Congo (donné dans un but diagnostique) a été suivie d'une amélioration de l'état d'anémie pernicieuse. Ils ont alors traité 14 malades par l'injection, tous les deux jours ou tous les jours, de 9 à 20 centimètres cubes d'une solution de rouge Congo à 1 p. 200. Dans 9 cas, les malades furent améliorés sans autre traitement. Dans 3 cas, il fallut recourir au foie pour ramener complètement le sang à la normale. Deux cas sont incertains. Les résultats, quand la drogue agit, sont rapides, en quelques jours.

Il s'agit donc là d'une thérapeutique facile à appliquer, dont les résultats mériteraient confirmation. En tout cas, l'administration du rouge Congo n'est pas dangereuse. On la pratique couramment dans les services d'hôpital au cours de l'épreuve de Paunz. Par ailleurs, nous verrons que le rouge Congo est prôné contre les hémoptysies et les hémorragies en général. Ce corps semble avoir des actions complexes qu'il y aurait intérêt à étudier plus avant.

2° **Traitement martial de la chlorose et de certaines affections apparentées.** — P. Chevallier et ses collaborateurs (*Pratique médicale française*, octobre 1934 ; *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 30 novembre 1934, p. 1606 ; *Soc. franç. de dermatol.* 8 novembre 1934 ; *Congrès franç. de dermat.*, oct. 1934 ; *Gazette médicale de France*, déc. 1934), dans une série de publications, ont montré que la vieille chlorose, qu'on avait pensé définitivement disparue, renaissait actuellement de ses cendres et que lui étaient liées toute une série d'affections de prime abord disparates, telles que certaines atrophies gastriques, certains prurigos leucodermiques, la glossite rosée antérieure, etc., d'où il est loisible de concevoir « une maladie à manifestations diverses dont les anémies essentielles ne sont que des formes cliniques graves ». Le symptôme organique commun est la gastrite atrophique diffuse, qui peut d'ailleurs ne s'accompagner d'aucune autre manifestation ou seulement « de symptômes lointains » (thyroïdiens, neuro-anémiques). La thérapeutique apporte un argument de poids à la conception de ce groupement nosologique, car le traitement efficace de tous ces états est le même : le fer, non pas comme on le donnait jadis (encore que certains demeurent fidèles aux doses classiques) — par 10 à 40 centigrammes, — mais à très hautes doses, c'est-à-dire par grammes, 2 étant un minimum, 3, 4, 5, 6 grammes et plus par jour étant des doses banales. Le seul inconvénient de ce traitement est la diarrhée « analogue à celle du cyanure d'hydrargyre ». Quant au mécanisme d'action de la drogue, les auteurs pensent qu'il ne se réduit pas à favoriser la production de l'hémoglobine. Cette action est plus générale et complexe, « comparable par exemple à celle du mercure dans la syphilis, de la quinine dans le paludisme ».

3° **Action hémostatique du lait de femme.** — A. Solé (*Gesellsch. d. Aertz. in Wien*, séance du 2 novembre 1934) a pu arrêter des hémorragies graves (après extraction dentaire, après plaies du pied, du sourcil) chez des hémophiles. Après nettoyage de la plaie, on place un tampon imbibé de lait de femme, qu'on laisse *in situ* pendant deux jours. Pour l'auteur, il s'agit là de la méthode de choix chez les hémophiles.

L. Lindenfeld (*Presse médicale*, 24 août 1935, p. 1332) confirme cette action hémostatique remarquable du lait de femme. En particulier il a eu des résultats très nets au cours d'une prostatectomie transvésicale. L'hémorragie, considérable, résista à l'application locale d'adrénaline. Elle céda parfaitement à l'application de tampons imbibés de lait de femme.

4° **Transfusion sanguine dans les splénomégalies chroniques.** — A propos de 3 cas de morts après transfusion sanguine chez trois splénomégaliques chroniques (ictère hémolytique congénital, cirrhoses alcooliques hypertrophiques dont une ascitique, l'autre anascitique), E. Chabrol, M. Cachin et F. Siguier (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 13 juillet 1934, p. 1448) discutent le mécanisme des accidents sans trancher nettement à ce sujet, et concluent, approuvés par M. Fiessinger, que la découverte d'une grosse rate doit suggérer la prudence en matière de transfusion.

A ce sujet, R. Benda (*Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 23 novembre 1934, p. 1582) insiste sur les dangers de la transfusion chez les sujets à « sang instable » et particulièrement chez les *hépatiques éthyliques*. J. Cathala (*Ibid.*, p. 1584) rapporte l'observation d'un enfant atteint d'ictère hémolytique congénital chez qui une transfusion provoqua une crise de déglobulisation. On fut obligé de remettre la splénectomie de quinze jours et de la pratiquer sans transfusion préalable.

5° ***Traitement de l'agranulocytose par les dérivés de l'acide nucléinique.*** — Les cas d'agranulocytose se multiplient, non pas tellement d'agranulocytoses primitives qui demeurent rares, que de celles qui sont secondaires aux traitements par les arsénobenzènes, le bismuth, les composés auriques, l'amidopyrine, le dinitrophénol. On connaît le très sombre pronostic de ces états. Jusqu'en 1930, comme le souligne, dans un excellent Mouvement médical, André Plichet (*Presse médicale*, 26 juin 1935, p. 1027), radiothérapie excitante des os longs et transfusion, soit associées, soit indépendamment l'une de l'autre, furent les seules thérapeutiques mises en œuvre — et avec des résultats parfaitement décevants, à quelques exceptions près. A la fin de 1930, l'introduction, dans la thérapeutique des agranulocytoses toxiques (les plus fréquentes), de certains dérivés de l'acide nucléinique, a permis de guérir de très nombreux cas qui paraissaient de prime abord désespérés. Ce sont les auteurs anglo-saxons (Reznikoff, H Jackson, Doan, E. Burhyte, etc.) qui furent les promoteurs de la méthode.

Elle repose sur des données physiologiques : présence normale dans le sang circulant de dérivés de l'acide nucléinique, en particulier nucléo-pentosides ; sur des notions anciennes : leucocytose (après leucopénie immédiate) à la suite d'injection de nucléinate de soude ; sur une base expérimentale : hyperleucocytose chez le lapin par injections intraveineuses répétées de nucléo-pentosides (Doan), guérison de rats rendus préalablement leucopéniques par le benzol. En clinique humaine, de très nombreux cas favorables ont été publiés par les auteurs de langue anglaise depuis les publications de H. Jackson qui, en 1931, rapportait avoir obtenu, sur 20 cas d'agranulocytose, 14 cas de guérison.

Dans les cas aigus la dose injectée fut de $0^{gr},70$ de nucléotides pentosiques, dissous dans 100 centimètres cubes de sérum physiologique, par voie intraveineuse pendant quatre jours consécutifs. On injecte de plus la même dose, dans 10 centimètres cubes d'eau, par voie intramusculaire, quotidiennement, jusqu'à guérison. Aucun incident. Amélioration vers le quatrième ou cinquième jour. Les cas d'intoxication benzolique semblent d'ailleurs beaucoup plus résistants.

Dans la dernière statistique de H. Jackson, sur 69 cas d'agranulocytose ainsi traités, la mortalité ne dépassait pas 25 p. 100, ce qui est magnifique lorsqu'il s'agit d'une maladie qu'on s'était habitué à considérer comme de pronostic à peu près constamment fatal.

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE NICOLAS-FAVRE PAR LES SELS D'ANTIMOINE

PAR

A. SÉZARY

La maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose inguinale subaiguë, forme européenne du bubon climatique, est une affection dont la fréquence ne manque pas de frapper les vénéréologistes actuels, Elle leur pose aussi un problème thérapeutique important. Son évolution est en effet très lente. Sans rendre réellement « malades » les sujets qu'elle atteint, elle en fait cependant des invalides pendant de nombreux mois, parfois même pendant plus d'une année.

Nos méthodes thérapeutiques, quelles qu'elles soient, sont incapables de la guérir en quelques jours. Mais, sans donner de résultat absolument constant, elles peuvent généralement abréger sa durée, au point qu'au bout de six à huit semaines les malades sont le plus souvent capables de reprendre leurs occupations.

Parmi les traitements proposés, un des plus efficaces, et, croyons-nous même, le plus efficace, consiste dans la médication stibiée. Depuis plus de cinq ans que nous l'expérimentons, nous avons dû la modifier pour suivre les progrès de la pharmacologie, mais elle nous a toujours suffisamment satisfait pour que nous lui soyons resté fidèle.

Émétique. — L'antimoine a été employé pour la première fois dans le traitement de la maladie de Nicolas-Favre en 1923 par deux auteurs argentins, Destefano et Vaccarezza (1). Ils utilisaient l'émétique ou tartre stibié (tartrate de potasse et d'antimoine) et se servaient d'une solution à 1 p. 100 dans l'eau physiologique dont ils injectaient de 5 à 10 centigrammes par voie intraveineuse. L'action émétisante de ce produit est un inconvénient réel à son emploi. Aussi lui a-t-on substitué d'autres dérivés stibiés qui sont, pour ne parler que des produits français, le stibyal et l'anthiomaline, ce dernier tout récemment connu.

Stibyal. — A la suite des communications de Paul Chevallier (2), de Ravaut et Cachera (3), nous avons en 1932 expérimenté le stibyal, seul produit

(1) DESTEFANO et VACCAREZZA, Tratamiento de la poradenitis inguinal por las salas de antimonio (*Semana medica de Buenos-Aires*, 1925, p. 1013).

(2) P. CHEVALLIER, L'action de l'antimoine dans les adénopathies chroniques (*Bulletins de la Soc. médic. des hôpitaux*, 1931, p. 1103).

(3) RAVAUT et CACHERA, Les acquisitions récentes sur la maladie de Nicolas-Favre (*Paris médical*, 4 juin 1932).

français utilisable à cette époque (tartrate double d'antimoine et de sodium). Nos premières recherches, faites avec M. Lenègre (1), nous ont donné des résultats très encourageants.

Le stibyal est livré en ampoules de 2 centimètres cubes contenant des solutions de concentrations différentes : 0gr,01 à 0gr,06 par centimètre cube. Il s'injecte dans les veines et non dans les muscles, chez le malade à jeun. On commence par 1 centigramme, puis on augmente jusqu'à 6 ou 8 centigrammes. La série habituelle comprend 10 à 15 injections, à raison de 2 à 3 par semaine.

Avec cette médication, nous avons obtenu la guérison en quatre à cinq semaines (8 à 12 injections) dans 60 p. 100 des cas, en deux mois (11 à 14 injections) dans 20 p. 100 des cas. Dans 20 p. 100 des cas, l'évolution ne semble pas avoir été abrégée. Dans sa thèse (Paris, 1933), Fumat rapporte des résultats sensiblement analogues aux nôtres.

L'efficacité du stibyal n'est donc pas constante. On peut même voir survenir des récidives après la fin du traitement. Il ne s'agit pas d'une thérapeutique spécifique.

Dans les cas heureux, les symptômes inflammatoires s'atténuent en dix ou quinze jours, les adénopathies les plus anciennes se ramollissent rapidement en leur centre, tandis qu'elles cessent de s'étendre. Les fistules s'assèchent et se cicatrisent assez rapidement. Il faut un délai d'au moins deux ou trois mois pour que le malade puisse reprendre ses occupations, ce qui constitue cependant un raccourcissement très appréciable de l'évolution.

Mais le traitement par le stibyal a certains inconvénients qui, sans être graves, n'en sont pas moins assez pénibles.

Tout d'abord, il est fréquent qu'aussitôt après la pénétration des premières gouttes de la solution dans les veines les malades soient pris de quintes de toux émétisante (c'est la raison qui oblige à pratiquer les injections chez le sujet à jeun). Cet incident ne dure qu'un instant et il s'atténue au fur et à mesure qu'on poursuit le traitement. S'il n'est pas grave, il n'en est pas moins désagréable.

Plus tardivement, à partir de la septième ou huitième piqûre, surviennent souvent des douleurs rhumatoïdes assez vives, dont certains malades se plaignent amèrement. Il s'agit du rhumatisme stibié, dont nous parlerons longuement plus loin.

Anthiomaline. — Pour éviter le premier des inconvénients du stibyal que nous venons d'indiquer, inconvénient qui en limite la posologie, le professeur Launoy a préparé un sel qui, dérivé de l'antimoine trivalent et non plus, comme le précédent, de l'antimoine pentavalent, a l'avantage de pouvoir être injecté directement dans les muscles. Dans ces conditions, la toux réflexe ne se produit pas.

M. Launoy a préparé d'abord l'antimoine III thiomalate de sodium. Mais ce sel se conservant mal en solution, il lui a bientôt substitué l'antimoine III thiomalate de lithium ou anthiomaline.

Nous avons étudié ces deux préparations stibiées, la première avec M. Facquet (2), la seconde avec MM. Bolgert et Joseph (3). L'une et l'autre nous ont donné des résultats identiques. Mais nous ne nous occuperons que du dernier, le seul qu'on trouve actuellement dans le commerce.

Rappelons tout d'abord que l'avantage de ce sel découle de la possibilité que nous avons de l'introduire sans douleur par voie intramusculaire, alors que les dérivés de l'antimoine pentavalent doivent être injectés dans les veines. L'avantage est double. En premier lieu, l'anthiomaline peut être employée chez les sujets dont les veines peu développées se prêtent mal aux injections intravasculaires. En second lieu et surtout, on évite avec elle l'incident qui se produit presque constamment à la suite des injections intraveineuses des dérivés stibiés et qui consiste en un chatouillement laryngé immédiat assez pénible, provoquant une quinte de toux et parfois un vomissement. Cet incident est d'autant plus accusé qu'on injecte une dose plus importante d'antimoine. A cause de lui on est obligé de s'en tenir à une posologie réduite, ce qui restreint l'activité thérapeutique du produit. L'introduction de l'antimoine dans les muscles n'est pas suivie de cette réaction. Aussi, par cette voie, peut-on utiliser des doses médicamenteuses plus élevées que par voie intraveineuse.

Les recherches que nous avons poursuivies avec M. Bolgert chez nos malades atteints de lymphogranulomatose inguinale nous ont montré qu'en effet l'antimoine trivalent en injections intramusculaires pouvait être injecté à des doses plus importantes et à un rythme plus accéléré (4) que l'antimoine pentavalent.

Nous avons reconnu qu'on pouvait commencer par une dose de 6 centigrammes, continuer par

(1) A. Sézary et J. Lenègre, Le traitement de la maladie de Nicolas-Favre par l'antimoine (*Bulletins de la Soc. de dermatologie*, 1932, n° 7, p. 1183).

(2) A. Sézary et J. Facquet, Traitement de la maladie de Nicolas-Favre par un sel d'antimoine trivalent (*Bulletins de la Soc. de dermat.*, 1934, n° 5, p. 771).

(3) A. Sézary, M. Bolgert et R. Joseph, Le traitement de la maladie de Nicolas-Favre par l'anthiomaline (*Bulletins de la Soc. de dermat.*, 1935, n° 4, p. 637).

(4) A. Sézary et M. Bolgert, La posologie de l'anthiomaline (*Bulletins de la Soc. médic. des hôpitaux*, 1935, n° 11, p. 555).

12, puis 18 centigrammes, au rythme de trois injections par semaine, et atteindre le plus souvent 21, 24, 27 et même 30 centigrammes par injection, en augmentant les doses de 3 centigrammes par 3 centigrammes à partir de 18 centigrammes. Nous croyons même qu'on peut commencer sans inconvénient par 12 centigrammes.

A ces doses maxima qu'on peut répéter pendant plusieurs semaines, l'anthiomaline n'a pas d'action toxique importante, comme nous le dirons plus loin. Ce qui limite sa posologie, c'est l'apparition de douleurs musculaires rhumatoïdes à partir d'une certaine dose du médicament. La dose qui provoque ces douleurs varie selon les sujets. Dans une série de 10 malades, elle a été de 12 centigrammes dans 1 cas, de 18 centigrammes dans 2 cas, de 21 centigrammes dans 1 cas, de 24 centigrammes dans 1 cas, de 30 centigrammes dans 5 cas. Elle peut changer chez un même sujet d'une série à l'autre : un de nos malades, qui n'avait pu supporter plus de 18 centigrammes au cours d'une première série, en toléra 30 à la seconde série. Inversement, un autre ne put tolérer, à une seconde série d'injections, la dose maxima qu'il avait bien supportée antérieurement.

La dose maxima qui ne provoque pas de douleur importante peut être injectée de nombreuses fois chez un même malade sans inconvénient. La dose de 12 centigrammes fut répétée neuf fois chez un malade ; celle de 18 centigrammes, six fois dans un cas et dix fois dans un autre cas ; celle de 21 centigrammes, quatre fois ; celle de 24 centigrammes, cinq fois ; celle de 30 centigrammes, une fois chez un malade, trois fois chez trois autres, quatre fois chez un dernier .

Au total, dans une série d'injections, nous avons pu introduire de 2 à 4 grammes d'anthiomaline, à savoir, dans nos 10 derniers cas, 2 grammes, $2^{gr},18$, $2^{gr},32$, $2^{gr},76$, $3^{gr},15$, $3^{gr},28$, $3^{gr},28$, $3^{gr},33$, $3^{gr},78$, $3^{gr},85$. Chez plusieurs malades, nous avons fait une seconde série d'injections, séparée de la première par un intervalle de trois ou quatre semaines.

Notons que l'apparition de douleurs rhumatoïdes n'indique pas toujours que la dose maxima tolérée par le malade est atteinte. Si les douleurs sont assez vives, on peut diminer légèrement la dose, puis essayer de l'augmenter : on peut remonter ainsi à une dose qui, auparavant mal supportée, ne provoque alors plus de douleur, on peut même parfois la dépasser. Si les douleurs sont légères, on peut se contenter de répéter la même dose, à laquelle le malade peut s'accoutumer.

Ce *rhumatisme stibié* occupe le plus souvent la région scapulaire (muscles sus- et sous-épineux et surtout deltoïde), se propageant souvent à la face externe du bras jusque vers le coude. Lorsqu'on demande aux malades le siège de leurs douleurs, ils indiquent généralement la région deltoïdienne, parfois un trajet linéaire à la partie externe du bras allant de l'épaule jusqu'au coude. Plus rarement ils désignent le genou (partie inférieure du quadriceps), le cou-de-pied (tendon d'Achille), le jarret, la nuque, le coude. Dans un cas il était généralisé.

Le rhumatisme stibié se caractérise par des douleurs généralement périarticulaires, assez vives pour entraîner une impotence fonctionnelle presque complète. A l'examen, les mouvements passifs ne sont cependant pas limités, le palper des masses musculaires même n'est pas douloureux. Ce sont les insertions tendineuses périarticulaires qui paraissent surtout sensibles à la pression. Il n'y a pas de craquements articulaires. Dans un seul cas, nous avons constaté une légère fluxion d'un cou-de-pied, d'ailleurs très passagère. La radiographie, faite chez plusieurs malades, n'a montré aucune modification des surfaces articulaires. Il n'y pas de troubles objectifs de la sensibilité cutanée, ni de perturbation des réflexes.

Ces douleurs chez un sujet donné se localisent souvent dans une même région où elles peuvent se répéter après chaque injection de la même dose ou d'une dose plus élevée. Dans certains cas cependant, elles sont multiples et mobiles.

Elles débutent généralement quelques heures après l'injection. Chez nos malades qui reçoivent leur piqûre dans la matinée, elles commencent vers le milieu de l'après-midi, durent pendant la nuit sans cependant empêcher le sommeil, atteignent leur maximum le lendemain matin au réveil. Dans les cas moyens, elles disparaissent dans cette journée. Il semble que, comme dans certains lumbagos, l'exercice musculaire parvienne à les dissiper. Mais l'injection suivante les réveille. Dans les cas les plus marqués, elles persistent deux ou quatre jours, ce qui oblige à diminuer les doses et à espacer les injections. Mais elles disparaissent toujours trois ou quatre jours après la fin du traitement.

Nous avons essayé de les prévenir en faisant à certains de nos malades, en même temps que leur traitement stibié, de l'autohémothérapie ou des injections d'hyposulfite de soude. Mais nous n'avons eu aucun résultat.

Comme nous l'avons dit, ce sont ces réactions rhumatoïdes qui limitent la posologie de l'anthiomaline. Dans les cas les plus favorables, elles nous interdisent de dépasser la dose de 30 centigrammes, dont l'injection chez tous nos malades a été suivie de douleurs. Dans d'autres cas, c'est à 24, 21 ou

18 centigrammes que nous avons dû arrêter notre progression des doses. Mais ce rhumatisme est généralement tolérable : s'il nous a souvent obligé à réduire les doses, il ne nous a jamais empêché de poursuivre la cure stibiée d'une façon suffisante. Rappelons d'ailleurs qu'il s'observe également quand on introduit l'antimoine par voie intraveineuse.

Les autres inconvénients de l'anthiomaline paraissent négligeables. A la fin d'une série d'injections, certains sujets se sont déclarés fatigués et se sont plaints d'anorexie : ces phénomènes ont vite disparu après la cessation des injections. A la longue, l'anthiomaline semble déterminer un certain degré d'anémie. Chez deux de nos malades fortement traités, ayant reçu, l'un, en deux séries, 5^gr^,91 et l'autre, en une série, 3^gr^,74, la numération des éléments figurés du sang a donné les résultats suivants. Chez le premier : 4 200 000 globules rouges ; 8 000 globules blancs, avec un pourcentage de 74 polynucléaires, 3 éosinophiles, 6 mononucléaires, 17 lymphocytes. Chez le second : 3 240 000 globules rouges avec valeur globulaire normale ; 8 300 leucocytes, avec un pourcentage de 64 polynucléaires, 6 éosinophiles, 26 mononucléaires et 4 lymphocytes. Si l'anémie ne préexistait pas au traitement (ce que nous ignorons), l'anthiomaline aurait eu dans ces deux cas une action légèrement anémiante. Mais cette action serait passagère si nous en jugeons par la numération sanguine faite récemment chez le second malade et par l'examen clinique de ceux que nous avons revus après leur guérison. Nous avons constaté aussi une légère éosinophilie.

Quelques malades ont eu, pendant les derniers jours de leur série d'injections, une légère élévation thermique (37°,5 environ), qui a cessé après la fin du traitement. Mais nous n'avons noté ni hyperthermie, ni hypothermie le soir même des piqûres.

Aucun de nos malades n'a eu d'albuminurie, ni de glycosurie. Le taux de l'urée sanguine, dosé chez les deux sujets précités fortement traités, était de 20 et 40 centigrammes.

Dans un cas traité par le sel de lithium, comme dans un autre traité par le sel de sodium, un érythème polymorphe est survenu au cours du traitement. Mais nous savons qu'il s'agit là d'une complication non exceptionnelle au cours de la maladie de Nicolas-Favre elle-même ; elle ne nous paraît pas due à l'antimoine.

Ainsi donc, avec la posologie que nous venons d'indiquer, l'anthiomaline permet de faire sans danger et avec de minimes inconvénients une cure stibiée intensive.

Sans doute, il ne faut pas attendre de ce produit une action constante, ni même toujours rapide. Mais il n'existe pas, à l'heure actuelle, de thérapeutique qui nous donne complète satisfaction dans cette affection, et l'anthiomaline ne le cède, croyons-nous, à aucune autre de celles qui ont été proposées (traitement chirurgical, vaccins, radiothérapie, salicylate de soude, injections de glycérine, etc.).

D'après notre statistique actuelle, dans trois cinquièmes des cas, la guérison complète est obtenue dans un délai variant de trois à onze semaines. Ce délai est court si on le compare à la durée habituelle de l'affection.

Cette action favorable se manifeste de deux façons différentes.

Dans certains cas, il se produit en quelques jours un ramollissement localisé ou étendu du ganglion, alors que les signes inflammatoires (rougeur, douleur) s'atténuent. En ponctionnant le petit ou le gros abcès ganglionnaire ainsi formé, on retire un pus dont la couleur contraste nettement avec celle du pus obtenu avant le traitement. Ce dernier, en effet, est grisâtre et visqueux ; il conserve ces caractères quel que soit le nombre des ponctions pratiquées. Après le traitement stibié, comme nous l'avons constaté avec M. Bolgert, il prend une teinte brunâtre hématique et il devient plus fluide. Il est constitué moitié par des leucocytes (dont deux tiers de polynucléaires altérés, un tiers de mononucléaires), moitié par des hématies. Cette modification du pus nous a paru constante, nous ne l'avons jamais observée chez des sujets non traités, elle semble donc bien due à l'antimoine.

Quand un tel ramollissement ganglionnaire se produit, nous conseillons d'évacuer le pus par une ponction pratiquée en piquant en peau saine dans le voisinage de l'abcès. Si l'abcès se reforme, nous recommençons la ponction évacuatrice jusqu'à ce que le pus ne se reproduise plus : on n'a généralement pas besoin de faire plus de trois ou quatre ponctions. La masse ganglionnaire s'affaisse ensuite dans sa totalité, sans se fistuliser. L'adénopathie iliaque profonde, quasi constante, disparaît aussi progressivement.

Dans d'autres cas, les ganglions ne se ramollissent pas. Leur masse se rétracte et se sclérose, tandis que les signes inflammatoires s'atténuent progressivement.

L'action de l'anthiomaline est favorisée par le repos au lit. Cependant ce repos n'est pas toujours nécessaire : quelques-uns de nos malades ont bénéficié nettement du traitement ambulatoire. Il doit cependant être vivement recommandé,

car un de nos patients, sorti presque guéri de l'hôpital, a fait une rechute après avoir repris son métier fatigant.

Cependant l'efficacité de la médication n'est ni constante, ni toujours aussi rapide.

Dans un cinquième des cas, l'amélioration survient, mais très lentement, au bout de deux à quatre mois, et la guérison complète est encore plus tardive.

Enfin, dans le dernier cinquième des cas, l'action n'est pas satisfaisante. L'affection dure plusieurs mois et ne paraît pas influencée par les injections.

Notons que l'association à l'anthiomaline d'un autre des traitements généraux proposés (salicylate, dmelcos) n'améliore nullement le pronostic de ces derniers cas. Mieux vaut recourir alors à des traitements locaux, radiothérapie ou injections intraganglionnaires de glycérine.

En somme, l'anthiomaline donne des résultats au moins égaux à ceux du stibyal, elle est d'un emploi plus commode que ce dernier et permet d'introduire des doses plus importantes d'antimoine, tout en ayant moins d'inconvénients. Elle constitue donc aujourd'hui le meilleur mode d'administration de la médication stibiéee dans la maladie de Nicolas-Favre.

Dans les rectites sténosantes et rétrécissements dits inflammatoires du rectum, qui ressortissent dans la règle au virus de la maladie de Nicolas-Favre, la thérapeutique est bien souvent désarmée. Nous ne pouvons mieux faire à ce propos que de rappeler les conclusions de la thèse de Feigenbaum (Paris, 1935), élève de MM. Bensaude et Lambling : « La chimiothérapie générale par le salicylate de soude, la solution de Lugol, les sels d'antimoine est susceptible d'entraîner la guérison complète dans un nombre minime de cas (rectites). Toutefois, dans la majorité, elles procurent aux malades une amélioration fonctionnelle et générale indiscutable. » C'est dire que toutes les médications ont à leur actif des succès, mais que ceux-ci sont rares et relatifs. « Employées alternativement chez le même malade et associées au traitement local par des lavements antiseptiques et à la dilatation diathermique, elles semblent déterminer à la longue une stabilisation des lésions qui constitue déjà un réel progrès sur les thérapeutiques anciennement employées, dont l'inefficacité avait valu aux rectites sténosantes un pronostic si sombre. »

Ces résultats, bien que précaires, nous laissent espérer qu'avec les progrès de la chimiothérapie la médication stibiée pourra peut-être donner un jour des résultats meilleurs dans le traitement de cette localisation.

NOS CONNAISSANCES ACTUELLES SUR L'HORMONE MALE

PAR

le Dr Guy LAROCHE

L'Association de l'Union thérapeutique avait mis en octobre ce sujet à l'ordre du jour et m'avait fait l'honneur de le lui exposer.

Cette question était bien de celles que devait étudier cette assemblée de thérapeutes de tendances et d'origines diverses réunis pour se documenter mutuellement sur les découvertes récentes.

Cette question a tellement évolué et si rapidement que mon rapport eût été très différent si cette réunion avait eu lieu seulement quelques semaines auparavant.

Depuis les temps les plus reculés, on sait que la castration détermine des modifications profondes du comportement psycho-sexuel et de l'habitus physique. Mais, de ce fait expérimental, utilisé pour certains animaux d'élevage et dans la société humaine pour produire des sujets à caractères physiques et psychiques spéciaux, on n'avait pas, semble-t-il, tiré la conclusion formelle que le testicule sécrétait des substances spéciales agissant sur le caractère sexuel et l'organisme.

Dès 1849, Berthold cependant, ayant transplanté des testicules de coqs à des chapons, avec restauration de leurs caractères sexuels, avait ainsi démontré, *ipso facto*, l'existence de produits endocriniens agissant par voie sanguine. Cependant le terrain n'était pas prêt à recevoir la semence, et ce n'est qu'à partir des expériences de Brown-Séquard en 1889, que prit corps la théorie des deux sécrétions externe et interne de la glande génitale. Encore, malgré les incertitudes des faits cliniques et expérimentaux, le doute régna pendant longtemps. Il était difficile d'affirmer que les injections à l'homme ne déterminaient pas des effets psychiques indépendamment d'une action hormonale, et soit chez l'homme, soit chez les animaux, on ne pouvait non plus certifier que les extraits injectés n'agissaient pas par des substances, chimiquement définies ou non, qui n'étaient pas propres au tissu testiculaire.

Jusqu'à ces dernières années, alors que nos connaissances physiologiques et chimiques sur la folliculine étaient assez avancées, nous savions fort peu de chose de l'hormone génitale mâle. Les retards dans l'étude de la sécrétion interne des testicules s'expliquent sans doute par le taux peu élevé des hormones que l'on trouvait dans les

glandes et l'absence de test d'étude précis et indiscutable. Il y a là une opposition entre les deux hormones bien curieuse, étant donnée leur parenté.

La multitude de travaux, tant physiologiques que chimiques parus depuis une dizaine d'années, permet actuellement d'avoir des idées assez précises sur cette hormone testiculaire.

Les tests physiologiques.

Nous croyons devoir exposer l'état de la question en commençant par l'étude des tests physiologiques, actuellement bien nets, qui permettent de reconnaître au produit étudié les caractères spécifiques de la sécrétion testiculaire hormonale.

1° **Test de croissance de la crête de chapon.** — Ce test, depuis longtemps connu, n'a été bien mis au point qu'après les travaux de Pézard. Champy et Kritch ont montré (1915) que le test histologique de la castration est l'absence dans la crête de coq du tissu mucoïde, contenant une matière phosphorée du groupe des nucléo-albumines (Berdnikoff et Champy, 1932).

On utilise le chapon Leghorn. L'unité-coq d'hormone est en général définie : la dose de produit qui, injectée journellement pendant cinq jours, détermine une augmentation nette de la crête. Gallaghier et Koch exigent une augmentation de 3 à 7 millimètres, mesurée le sixième jour sur au moins 5 des 10 chapons. Butenandt et Tscherning ont précisé certains points de détail qui leur paraissent très importants.

Ils opèrent sur des coqs Leghorn castrés à huit semaines. Les animaux dont la crête et les barbillons ont atteint dans les huit semaines suivantes un minimum constant sont retenus pour l'expérimentation. Avant de s'en servir comme animaux bons pour les tests, ils leur injectent une solution d'hormone connue pour s'assurer de leurs réactions individuelles. On élimine les chapons dont la crête, après cette injection hormonale, ne revient pas à son minimum, ce qui est le cas le plus fréquent.

Ils injectent le produit à étudier dissous dans de l'huile de sésame, dans la partie de l'aile la plus pauvre en plumes. Ils insistent sur la nécessité de maintenir les animaux dans des conditions identiques de température et de lumière pendant un certain temps avant l'expérience, fait déjà signalé dans des travaux antérieurs. Ils insistent aussi sur le fait que les animaux doivent recevoir toutes les huit semaines une dose complète d'hormone active, sinon ils perdent la capacité de réagir régulièrement aux injections ultérieures. Ils mesurent la croissance de la crête d'abord avant, puis tous les deux jours après l'injection.

Les mensurations se font sur photographies des ombres de la crête, avant l'injection et ensuite tous les deux jours. Pour cela, on place derrière la crête maintenue bien droite un papier à photographie inclu dans une enveloppe de celluloïd, et on éclaire vivement le tout avec une lampe à gaz placée à quelque distance devant la crête. On a ainsi la photographie de l'ombre de la crête sur le papier. On mesure la surface des crêtes en millimètres carrés avec un planimètre.

Cette technique ne donne pas de mesure quantitative. Ils appellent unité-chapon la dose qui, injectée journellement pendant deux jours, produit après mensuration les troisième et quatrième jours un accroissement de la crête de 20 p. 100 sur au moins 3 animaux. Leur unité, analogue à celle de Shœller, est, disent-ils, plus forte que celle de la plupart des autres travailleurs, mais la technique en serait plus rapide et plus précise.

Ils estiment les erreurs réduites au minimum grâce aux mesures faites sur photographies, mais ces épreuves doivent être faites par les mêmes personnes. On ne peut donc éviter un coefficient d'erreur personnel. Ils critiquent la technique de Laqueur, consistant à injecter le produit matin et soir pendant quatre jours : pour lui, l'unité est la dose qui, le cinquième jour, a donné une augmentation de 15 p. 100 de la crête, chez 2 animaux sur trois. Or ils estiment que, dans cette épreuve, l'effet maximum de croissance est obtenu après deux jours et demi à trois. Si l'on continue, la croissance reste au point atteint et même parfois décroît, ce qui indique une fatigue de l'organisme vis-à-vis du médicament. Ils estiment également qu'il est plus facile d'obtenir une croissance de la crête de 15 p. 100 qu'une croissance de 20 p. 100, malgré des doses beaucoup plus fortes.

De tout ceci, il résulte que, si les auteurs s'entendent sur les points importants, en particulier sur la valeur du test de la crête de chapon, il y a de nombreuses différences dans l'appréciation des modifications de la crête, le nombre des injections, et des causes d'erreurs assez nombreuses.

Il y aurait intérêt à ce que les chercheurs se missent d'accord sur ce point et s'entendissent sur une unité-coq internationale.

2° **Test des modifications cytologiques de la prostate.** — Moore, Price et Gallagher (1930) ont montré que la castration produit chez le rat, dès le quatrième ou le cinquième jour, des modifications des cellules sécrétoires de la prostate, encore plus nettes après vingt jours. Les injections d'hormone, faites dès la castration,

empêchent la dégénérescence d'apparaître, ou font réapparaître l'état normal si la dégénérescence s'est déjà produite.

3° **Test des modifications cytologiques des vésicules séminales.** — A la suite des travaux de Gley et Pézard sur l'influence de la castration sur les vésicules séminales, on a étudié des tests mettant en jeu soit le volume des vésicules, soit les modifications de leur sécrétion.

Le test de Moore, Hughes et Gallagher repose sur les modifications cytologiques des cellules sécrétoires des vésicules de rats. Dans les deux jours qui suivent la castration, leurs cellules épithéliales perdent leurs granulations, et en dix jours elles ont perdu à peu près les deux tiers de leur hauteur initiale. Des injections d'hormone testiculaire préviennent ces modifications ou les suppriment si elles s'étaient déjà produites. On observe les mêmes phénomènes chez la souris.

On a proposé aussi un test en se basant sur des modifications de l'acidité du contenu des vésicules.

4° **Test de la mobilité des spermatozoïdes.** — Benoît, en 1925, a constaté que les spermatozoïdes de la souris perdent leur mobilité dans l'épididyme et le canal déférent après castration bilatérale, en quatorze jours, puis dégénèrent et disparaissent. Moore a étudié le phénomène chez le cobaye : les spermatozoïdes dans l'épididyme du cobaye, après ablation des deux testicules, restent mobiles pendant vingt-trois à trente-trois jours. Kabak, à Moscou, écrit que le délai pour ses cobayes castrés n'ayant pas reçu d'hormone monte à quarante jours.

On détermine la mobilité des spermatozoïdes en baignant l'épididyme isolé dans une solution physiologique de chlorure de sodium et on observe les mouvements des spermatozoïdes au microscope.

Les injections d'hormone aux cobayes maintiennent la vie des spermatozoïdes dans l'épididyme durant soixante-cinq à soixante-dix jours, période équivalente à celle observée chez l'animal non castré. On admet que l'action préservatrice est due à une excitation hormonale des cellules épididymaires qui doivent sécréter une substance nécessaire à la conservation des spermatozoïdes.

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la sensibilité et la régularité du test ; il a en outre, sur le précédent, l'inconvénient de ne pas permettre le rétablissement du processus normal plusieurs mois après la castration.

5° **Test de l'éjaculation électrique du cobaye.** — Il dérive des travaux de Gley et Pézard qui ont montré que les sécrétions vésiculaire et prostatique étaient contrôlées par le testicule.

Battelli, ensuite, a montré qu'on pouvait déterminer une décharge séminale par excitation de courant alternatif appliqué à la base du crâne. L'éjaculation séminale contient des spermatozoïdes et des sécrétions provenant de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales et des glandes de Cowper ; elle coagule en deux à trois minutes. Les cobayes castrés depuis deux mois ou plus ne présentent plus d'éjaculation ou n'émettent qu'un peu de liquide clair, non coagulable. Après injection sous-cutanée d'hormone, l'éjaculation redevient normale. Cette réaction a été utilisée comme test par Moore et Gallagher et par Kabak.

Ils opèrent sur des cobayes de 500 grammes et au-dessus, et les soumettent à un courant alternatif de 30 à 33 volts. L'une des électrodes est piquée à la base du cou, l'autre est une tige métallique arrondie introduite dans la bouche de l'animal ; à la deuxième ou troisième excitation, l'éjaculation se produit.

L'épreuve ne peut être faite qu'une fois par semaine, sinon l'animal maigrit et devient malade.

6° **Test de la glande de Cooper.** — Heller a décrit un test chez le rat et le cobaye basé sur l'atrophie et les modifications dégénératives de cette glande ainsi que sur ses réactions après injection d'hormone.

7° **Test du vas deferens.**— Vatna a décrit un test basé sur les réactions du *vas deferens* après castration et injection d'hormone.

8° **Test du poisson.** — Glaser et Hæmpel (1) (1932) ont utilisé l'effet de l'hormone sur la parure de noce de la bouvière castrée. La parure persiste pendant quatre ou cinq heures et est caractérisée par une coloration rouge des nageoires anales et de l'extrémité inférieure des nageoires dorsales, et une coloration foncée du dos et des nageoires dorsales. L'unité-poisson qu'ils proposent est la quantité d'hormone mâle qui fait apparaître chez 3 bouvières castrées sur 4 une parure de noce qui dure six à sept heures. Cette parure est très facile à reconnaître et le test est d'une extrême sensibilité, la réponse étant donnée en six à sept heures. Malheureusement le test n'est pas absolument spécifique. Les effets d'une unité-poisson sont donnés avec l'ergot de seigle et avec $0^{mg},0002$ de chlorhydrate de yohimbine. Cependant, d'après les auteurs, la réaction à l'hormone se distinguerait

(1) GLASER et HÆMPEL, Der Nachweis der männlichen Sexualkormons mit dem Fischtest (*Deut. med. Woch.*, LVIII, 1247-48, 5 août 1932) ; et Unser Fischtest als Standardisierungsmethode des männlicher Sexualkormon (*Endok.*, XI, 81-92, août 1932).

des effets des autres substances agissant d'une façon analogue ; les effets de l'hormone sont inhibés d'une façon durable par l'adrénaline, tandis que ceux de l'yohimbine et de l'ergot de seigle reparaissent après que l'adrénaline a cessé d'agir.

Une unité-crête du commerce correspond pour eux à un chiffre d'unité-poisson variant de 3 à 10.

Tous ces tests biologiques ont été critiqués à cause de leur manque de spécificité, sauf le test de la crête du chapon qui paraît le plus sûr. Ces tests sont sujets à des variations suivant les animaux, même le test de la crête du coq castré, mais cependant celui-ci paraît le plus régulier; tout au moins en connaît-on maintenant assez bien les causes d'erreur.

Même en mettant à part le test-poisson, la sensibilité des tests n'est pas identique. Moore et Gallagher (1) (1930), en éprouvant les différents tests avec des extraits étalonnés avec des unités-coq, ont constaté que le minimum efficace serait de 0,07 pour les spermatozoïdes, 0,10 pour la prostate, 0,40 pour les vésicules séminales, la glande de Cooper et le *vas deferens*, et de 1 à 1,5 pour l'éjaculation électrique.

Pour suppléer la fonction endocrinienne, il a fallu injecter quotidiennement de 0,5 à 2 unités pour la prostate et 6 unités pour les vésicules séminales, la glande de Cooper et le vas deferens. L'éjaculation électrique exige de fortes doses. Dans ce même travail, ces auteurs donnent leur définition de l'unité-rat, c'est-à-dire la dose minimum nécessaire pour maintenir 50 p. 100 des animaux castrés dans un état normal, en ce qui concerne la prostate et les vésicules séminales ; les injections sont faites pendant vingt jours. L'unité-rat serait équivalente à environ 6 unités-oiseau. Hausen admet aussi que le retour à l'état normal du rat castré demande 2 à 3 unités-coq pour la prostate et 4 à 5 unités-coq pour les vésicules séminales.

Sources et extraction de l'hormone. — Pézard fut un des premiers à obtenir des résultats nets sur la crête du chapon avec des extraits salés de testicules de porcs cryptorchides. Funck et Lœwe firent des recherches en série et montrèrent qu'on pouvait obtenir des résultats positifs réguliers avec les testicules de porcs, de béliers, de boucs, de taureaux, avec l'urine d'hommes ou de femmes, avec le sang de taureau et de bouc. Lœwe a trouvé également des substances agissant sur la crête de chapon retirées des fleurs mâles de *Salex caprea* et de bouleau, ce qui est particulièrement intéressant au point de vue biologique.

(1) MOORE et GALLAGHER, The Treshold Relationship of testis hormone indications in mammals ; the rat Unit (*Journ. Pharm. and experim Therap.*, 40, 341, nov. 1930).

Les essais d'extraction chimique avec purification et tentative d'isolement de l'hormone portèrent d'abord sur le testicule.

La première tentative d'extraction d'hormone testiculaire fut réalisée par M. Gee dans le laboratoire de Koch, en traitant des extraits lipoïdiques de testicules frais de taureau. Le matériel était successivement traité par de l'alcool à 95°, du benzène, une évaporation dans le vide avec reprise du résidu par l'acétone et refroidissement à — 10° pendant plusieurs heures.

Après évaporation de l'acétone, l'extrait en solution huileuse est assez actif. On peut le renforcer en dissolvant l'extrait acétonique dans de l'alcool à 70° et de l'héxane. L'évaporation de la solution alcoolique laisse un résidu qui se dissout dans l'éther avec 10 p. 100 d'hydroxyde de soude. En répétant plusieurs fois ce traitement avec l'alcool à 70°, Gallagher et Koch ont obtenu un produit tel que $0^{mg},01$ représente une unité-coq.

Laqueur, faisant un pas plus loin, obtint en 1930, par distillation fractionnée, une substance très pure : son degré d'activité correspondait à environ 8 γ par unité-coq.

La même année, Frattini et Marino, par une tout autre technique, en partant d'un extrait aqueux, ont obtenu des cristaux ayant une grande activité biologique, mais Tscherning, qui a essayé la méthode, déclare n'avoir pu la reproduire.

En 1931, ces tentatives d'isolement de l'hormone mâle du testicule furent abandonnées à la suite de la communication de Butenandt, annonçant l'isolement à partir de l'urine de cristaux dont l'activité était inférieure au gamma. En réalité, il semble que cette première indication de Butenandt ait été erronée, car, en 1934, il annonçait comme degré d'activité de ses cristaux une activité de 100 γ par unité-chapon. Cette substance est l'*androstérone*. Butenandt et Tscherning déclarent avoir traité 200 000 litres d'urines pour obtenir l'hormone cristallisée (2). Cette androstérone a pour formule $C^{19}H^{30}O^{2}$. Son point de fusion est 176 à 178° ; le degré de rotation optique dans l'alcool pur absolu est de

$$\alpha \frac{20^{\circ}}{D} = + 93^{\circ},5.$$

Il s'agit, comme la folliculine, d'une oxycétone tétracyclique, qui ne présente pas de double liaison et est donc saturée.

Ce produit n'absorbe pas de lumière dans le champ des ondes ultra-violettes de 238-334 mμ, ce qui est en rapport avec l'hypothèse d'un système entièrement hydraté.

(2) TSCHERNING, Zur Biochemie des Testikelhormons (*Erg. der Phys. und exper. Pharmak.*, 1933, p. 301).

Son activité mesurée par le test de la crête de coq était de 1 unité = 150 à 200 γ. Son acétate, analogue à l'acétate de folliculine, est efficace dans le test de la crête du coq, l'unité = 170 γ.

Ultérieurement, Butenandt (1) a isolé des urines une autre hormone qui se trouve en quantité à peu près égale à l'androstérone ; c'est la *déhydroandrostérone*, ou *androsténone* dont la formule est $C^{19}H^{28}O^{2}$. Elle se distingue de la première par sa double liaison et par une position stéréochimique différente du groupe OH. Son activité est plus faible que celle de l'androstérone : une unité-coq correspond à 500 ou 600 γ.

Des travaux très brillants de Ruzicka et de Butenandt ont abouti d'autre part à la synthèse de ces deux hormones à partir du cholestérol.

Ruzicka et ses collaborateurs avaient dès 1934 réalisé la synthèse de l'androstérone, ce qui avait élucidé brillamment d'un seul coup sa constitution stéréochimique.

Avant ce travail, on ne connaissait que la formule brute de l'androstérone $C^{19}H^{30}O^{2}$ et sa constitution tétracyclique. Mais on ne connaissait aucun détail de cette constitution, et il était difficile de la déterminer, un corps de cette formule pouvant avoir 127 stéréo-isomères.

Ruzicka et ses collaborateurs montrèrent que, parmi les 128 stéréo-isomères possibles de la formule citée plus haut, 4 proviendraient de stérols connus hydrogénés auxquels on aurait amputé la chaîne latérale. Ces stérols sont le dihydrocholestérol, l'épi-dihydrocholestérol, le coprostérol et l'épicoprostérol, les deux premiers différant par la position dans l'espace du groupe OH, le coprostérol et l'épi-coprostérol différant des deux premiers par une isomérie provenant du carbone 5. (Le coprostérol et l'épicoprostérol diffèrent d'autre part entre eux par la position dans l'espace de l'OH.)

Ces auteurs ont trouvé qu'en soumettant à l'oxydation chromique un stérol de cette formule, après avoir au préalable protégé son OH par éthérification, on arrive à isoler parmi les produits d'oxydation neutres les éthers-sels des quatre oxycétones en $C^{19}H^{30}O^{2}$. Parmi ces oxycétones, celle provenant de l'épi-dihydrocholestérol s'est montrée identique à tous les points de vue avec l'androstérone que Butenandt avait isolée des urines et dont la constitution a été éclaircie ainsi complètement.

En pratique, la marche des opérations pour la synthèse de l'androstérone est en résumé la suivante : hydrogénation du cholestérol en dihydrocholestérol, épimérisation de ce dernier (pour cela, on l'oxyde d'abord en cholestanone que l'on réduit ensuite en épi-dihydrocholestérol), éthérification de l'épi-dihydrocholestérol suivie d'une oxydation chromique. Le produit d'oxydation est débarrassé de la fraction acide par traitement aux alcalis et traité par la semicarbazide. Les semicarbazones obtenues sont recristallisées, puis saponifiées. La recristallisation des oxycétones ainsi obtenues fournit, dans la fraction la moins soluble, l'androstérone.

Le rendement d'une telle opération est très faible, 1 kilogramme d'épi-dihydrocholestérol fournissant à peine 1 à 2 grammes d'androstérone, ce qui toutefois correspond au traitement de 4 à 8 tonnes d'urine. On voit que cette synthèse a rendu l'androstérone facilement accessible.

La synthèse de l'androstérone fut effectuée plus tard par Schœller, Ruzicka et Fernholz, toujours à partir du cholestérol.

D'autre part, Schœller et ses collaborateurs ont montré que la folliculine, par une énergique hydratation, peut prendre 8 atomes d'eau et devient une octo-hydro-folliculine, qui a des propriétés analogues à celles de l'androstérone, mais plus faibles.

Cet ensemble de faits démontre, d'une part, la parenté étroite de toutes les hormones génitales, et cette parenté ressort bien du tableau ci-joint ; — d'autre part, leur origine à partir du cholestérol (Butenandt, Ruzicka). Les chimistes admettent également leur parenté avec les acides biliaires et l'ergostérol. Leur noyau commun, dérivé du phénantrène, se compose de trois anneaux hexagonaux reliés à un anneau pentagonal situé à l'extrémité de la molécule. La formule de la lutéine est la plus voisine de celle de l'androstérone.

L'androstérone apparut si bien comme étant l'hormone mâle qu'elle fut adoptée par la deuxième conférence pour la standardisation des hormones sexuelles en juillet 1935 à Londres. L'unité internationale a été déclarée égale à l'action exercée par $0^{mg},1$ de cet étalon. L'Institut de Hampstead fut chargé de conserver et de distribuer cet étalon qui devait être constitué par un mélange d'échantillons d'androstérone pur offerts par le Pr Butenandt (2), le Pr Laqueur et le Dr Miescher.

(1) BUTENANDT, Ueber die stoffliche charakterisierung der Kemdrüzenhormone ; ihre Konstitutionsermmlung und künsstluhe Herstellung, n° 20, 17 mai 1935.

Voy. aussi RUZICKA, Die Kunstliche Herstellung des männlicher Sexual hormons (*Die Naturwissenschaften*, H. 3, seite 41-56, 18 janv. 1935).

(2) *In* BUTENANDT, *loc. cit.*

Tel était l'état de la question en juillet 1935.

Le problème a été bouleversé par une découverte nouvelle qui met au jour une nouvelle et plus active hormone testiculaire : la *testostérone*. Cette apparition est, à bien réfléchir, moins étonnante qu'elle ne paraît à première vue :

Deux faits avaient, en effet, attiré l'attention des chercheurs au cours des dernières années :

1° Tandis que l'androstérone est tout à fait insensible à l'action des alcalis, l'activité hormonale des extraits testiculaires diminue considérablement par traitement aux alcalis.

2° Un nombre identique d'unités-coq d'androstérone produit un effet bien plus faible sur les vésicules séminales que le même nombre d'unités-coq d'un extrait testiculaire.

De ces deux constatations, il semblait résulter que l'androstérone n'était pas identique à l'hormone du testicule et qu'elle ne représentait peut-être qu'une forme d'élimination urinaire de cette dernière.

On a cherché depuis lors d'aborder le problème des deux côtés. D'une part, on a essayé par synthèse de préparer des corps semblables à l'androstérone avec certaines modifications de la molécule, et, d'autre part, on a tenté d'isoler le principe actif du testicule à l'état pur.

En juillet 1935, Miescher a trouvé un produit de synthèse, l'androstène-dione dont l'action est 2 fois plus faible que celle de l'androstérone sur la crête de coq, mais 75 fois plus active sur les vésicules séminales et 2 fois plus active sur la prostate. L'androstane-dione ne diffère de la précédente qu'en ce qu'elle est saturée (1).

Mais la découverte capitale avait été faite en juin 1935 par Laqueur (2) et ses collaborateurs David, Dingemanse et Frend en partant des extraits testiculaires. Ils annoncèrent alors qu'ils venaient de découvrir la *testostérone*, substance bien définie, cristallisée, à propriétés physiques constantes. Son degré d'activité est de 10 γ envi-

	ANDROSTÉRONE.			TESTOSTÉRONE.		
Cristaux dans l'acétone dilué.	Petites plaques.			Aiguilles prismatiques courtes.		
Point de fusion (1)	181-183°			154-154°,5		
Pouvoir rotatoire spécifique dans l'alcool absolu (2)	+ 96°			+ 109°		
Unité-chapon étudiée chez (3)	70-100 γ			± 10 γ		
RATS INFANTILES CASTRÉS après huit injections pendant quatre jours, sacrifiés le cinquième.	DOSE totale en γ.	ANIMAUX.	POIDS moyen en milligr.	DOSE totale en γ.	ANIMAUX.	POIDS moyen en milligr.
Vésicules séminales	280	25	7	60	10	10
— —	2 800	5	11	»	»	»
Prostate	280	25	22	60	10	16
—	2 800	5	35	»	»	»
Vésicules séminales avec matière X des testicules (4)	210 2 800	5 5	15 14	60	10	24
Prostate avec matière X des testicules.	210 2 800	5 5	32 42	60	10	27

(1) Point de fusion avec le micro-appareil de Koffler.
(2) Pouvoir rotatoire avec la micro-méthode avec ± 3 mg. lumière de sodium.
(3) Au moins soixante chapons.
(4) Cette matière X est constituée par un extrait testiculaire débarrassé de la fraction hormonale, sans activité propre, mais activant l'hormone s'il est injecté avec elle.

(1) Voy. RUZICKA et WITTSTEIN, Sexualhormone VII. Ueber künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on 17-ol). (*Helv. chimica Acta*, fascicule d'octobre 1935).

(2) K. DAVID, E. DINGEMANSE, J. FREND et E. LAQUEUR, Sur l'hormone cristallisée des testicules (testostérone), plus active que l'androstérone préparée à partir de l'urine ou du cholestérol (*Hopp.* 233 du 7 juin 1935).

ron par unité-coq, donc très supérieure à l'androstérone.

Elle n'est pas, disent-ils, identique à la substance de Frattino, ni à celle d'Agata et Huono. Le tableau précédent résume les activités comparées de l'androstérone et de la testostérone.

On voit que celle-ci est 7 à 10 fois plus active sur la crête de coq, et plus active encore sur les vésicules séminales.

D'après des recherches récentes de David (1), le testicule de taureau contiendrait 10 milligrammes environ de testostérone pour 100 kilogrammes.

Enfin, en septembre 1935, la découverte de Laqueur se complète par la synthèse de la testo-

du corps) un extrait complètement inactif en lui-même, de testicule ou d'autres matières premières parmi lesquelles l'urine, la croissance relative des vésicules séminales et de la prostate atteint le même degré qu'avec des quantités adéquates d'extrait brut testiculaire. Il existe donc une deuxième substance qui active la testostérone. Dans un certain sens, cette substance renforce aussi la déhydro-androstérone, mais non l'androstérone. (Voy. tableau, p. 462.)

On ignore d'ailleurs les relations entre la testostérone, l'androstérone et androsténone. S'agit-il de trois substances spécifiques, ou l'androstérone et l'androsténone seraient-elles les sous-produits d'élimination de la testostérone ?

Androstérone. Déhydroandrostérone. Androstène-dione. Androstane-dione.

Testostérone. Folliculine. (œstrone) Dihydrofolliculine (œstradiol) téineLu (progestérone)

Fig. 1.

stérone réalisée simultanément par Butenandt (2) et par Ruzicka (3) à partir du cholestérol. On en trouvera ci-joint la formule développée.

Connaissons-nous maintenant toutes les substances hormonales du testicule? Cela est peu probable, et il faut s'attendre à de nouvelles surprises.

Laqueur et ses collaborateurs écrivent en effet que la testostérone chez le rat infantile castré a une action plus faible que celle d'un extrait testiculaire non purifié ; si l'on injecte simultanément avec ces cristaux (même à un autre endroit

(1) DAVID, *Acta brevia neerl.*, t. V, p. 84, 1935.

(2) BUTENANDT et HANISCH, Ueber die Umwandlung der Dehydroandrosterons in Δ Androsten-ol-(17) in (3) (Testosteron) ein Weg zur Durstellung des Testosterons ams Cholesterin (*Berichte der Deutschen Chem. Gesellsch.*, 68, 11 sept. 1935, p. 1859).

3) RUZICKA, *Helvetica chimica Acta*, t. XVIII, p. 1264, 1935.

La question se pose malgré les différences de formules et semble bien devoir être résolue par l'affirmative.

D'autre part, quelles seront les relations entre la testostérone et la substance X ?

La testostérone ne serait-elle pas un fragment détaché d'une substance plus complexe et de molécule beaucoup plus importante ? Ne trouverait-on pas dans le testicule une substance ayant à l'égard de l'hormone pure les mêmes rapports que dans le corps thyroïde la thyréoglobuline à l'égard de la thyroxine ou de la diiodotyrosine ? Ces divers points d'interrogation doivent être posés, et l'on voit que tout n'est pas encore connu sur l'hormone mâle malgré ces très belles et récentes découvertes. D'ailleurs, à ces recherches sur les hormones mâles se sont ajoutées en ces der-

nières années des constatations concernant la présence de folliculine chez le mâle.

On savait bien que cette hormone n'est pas aussi exclusivement féminine qu'on le pensait au début.

Mais les recherches récentes ont montré sa présence chez le mâle à des taux véritablement stupéfiants [Haüssler, Zondek (1)]. Alors qu'une jument gravide sécrète en général 100 000 U.S. par litre d'urine, l'étalon en sécrète 42 000 et plus par litre. Comme le cheval urine en moyenne 10 litres par jour, cela fait une élimination de 420 000 U.S. par jour, soit 40 milligrammes (1 U.S. = 1 γ) de folliculine. Zondek ajoute en note que depuis lors il en a trouvé encore plus dans l'urine d'étalon et au moins 10 000 U.S. par kilogramme de fèces. L'urine d'étalon renferme 4 fois plus d'hormone par litre que l'urine de femme enceinte, et son élimination quotidienne est 30 fois plus forte.

Cette élimination en masse de la folliculine n'existe que chez l'étalon et non chez la jument. D'où ce résultat paradoxal qu'on peut reconnaître chez le cheval le sexe mâle par la haute teneur de l'urine en hormone femelle. Si, par analyse hormonale, on ne trouve dans 1 centimètre cube d'urine de cheval que 1 U.S. ou moins de folliculine, l'urine provient d'une jument ; si l'on trouve 10 U.S. ou plus, il s'agit d'un étalon.

Cette élimination de folliculine est presque absente chez le cheval castré (moins de 400 U.S. par litre, c'est-à-dire moins de 1 p. 100 de la teneur chez l'étalon).

Le testicule d'étalon renferme, d'après Zondek, 9 180 U.S. de folliculine ! Il serait donc l'organe qui renferme le maximum de folliculine. Les deux testicules de l'étalon renferment plus du triple de folliculine que le placenta de femme ou de jument.

En outre, implantant du tissu testiculaire frais à des souris castrées, Zondek a pu avec de petites quantités de tissu (0gr,05 à 0gr,10) déclencher l'œstrus.

Le testicule est donc bien le lieu de production de la folliculine chez le mâle.

Zondek ajoute que l'élimination de grandes quantités de folliculine dans l'urine du mâle est particulière aux équidés. Chez d'autres animaux et chez l'homme, la teneur est au maximum de 200 U.S. par litre, c'est-à-dire 0,5 p. 100 de la teneur de l'urine d'étalon. Chez le taureau, le testicule a moins de 50 U.S. par kilogramme au lieu de 54 000 chez le cheval. Les équidés occupent donc au point de vue de la folliculine une position particulière (2). Zondek, à la fin de son travail, conclut que, si les recherches sur la folliculine avaient suivi une autre voie et si on les avait faites d'abord chez le cheval, on aurait trouvé de la folliculine en si grande quantité dans l'urine et les testicules du mâle, et en si petite quantité chez la femelle, qu'on aurait pris l'hormone sexuelle femelle pour l'hormone sexuelle mâle !

Pas plus que l'hormone femelle urinaire n'est spéciale à la femme, l'hormone mâle urinaire n'est spéciale à l'homme, elle existe dans l'urine des femmes (Louvet et Voss, Laqueur). D'après Wornack et Koch, l'urine des femmes enceintes ou non en fournit même autant que l'urine d'homme.

En tout cas, ces faits nouveaux : découverte de la testostérone et sécrétion de la folliculine par le testicule prouvent la complexité du problème des hormones génitales chez l'homme.

Différentes remarques des physiologistes avaient déjà été faites en faveur de la pluralité. Moore cite comme preuve très forte de l'existence d'au moins une deuxième hormone les expériences de Martins et Roches (1931), d'où il résulte que :

1° Les rats faits cryptorchides expérimentalement conservent leurs organes génitaux accessoires en état normal, mais présentent des cellules de castration dans l'hypophyse ;

2° Leur hypophyse contient plus de substance gonadotrope que celle des rats normaux ;

3° Ces rats placés en parabiose avec des femelles normales déterminent un cycle œstral chez elles, ce que ne font pas les rats normaux ;

4° Des rats castrés auxquels on implante du tissu testiculaire frais ou auxquels on injecte des extraits salés de testicules ne présentent pas de cellules de castration dans l'hypophyse, mais ont leurs organes accessoires de la reproduction atrophiés. Moore ne conclut pas d'ailleurs et demande de nouvelles recherches.

La découverte de la testostérone et les recherches à effectuer sur le rôle de la folliculine suffiront-elles à éclaircir l'ensemble du problème ? L'avenir nous le dira.

***

Étude physiologique. — Les découvertes récentes non encore exploitées par les physiolo-

(1) ZONDEK, Nouvelles études sur l'hormone sexuelle femelle (*Ark. Kémi-Minéral. Géol.*, 11 B, n° 24, 1934).

(2) ZONDEK a vu par contre que le sang de l'étalon ou de la jument gravide ne contient que peu de folliculine. Il ne semble pas que l'urine d'étalon contienne plus d'androstérone que celle d'homme (6 à 8 unités-coq par litre).

gistes rendent ce chapitre très difficile à écrire. Il est encore trop tôt pour connaître les effets physiologiques des hormones mâles isolées à l'état de pureté. L'androstérone n'agit que sur certains caractères sexuels secondaires et en particulier sur les organes accessoires de la reproduction et non sur les cellules spermatiques, mais on ne sait ce que donnera la testostérone ; on peut d'ailleurs se demander si la liste des hormones génitales est bien close. Jusqu'ici les recherches sur la physiologie des hormones sexuelles ont été faites grâce aux réactions-tests décrites au début du rapport, soit par les méthodes de greffe ou d'ablation des glandes, soit en utilisant le sang ou les urines à l'état pur, soit en utilisant des extraits de ces humeurs plus ou moins concentrés et obtenus avec divers solvants. Les faits sont très nombreux, mais n'ont pas tous la même valeur, soit à cause des tests employés, soit parce que les extractions des substances actives ont été de valeur très différente, de sorte qu'il est difficile d'homologuer beaucoup des résultats obtenus ; aussi l'étude physiologique de la sécrétion hormonale reste-t-elle encore obscure sur bien des points importants.

C'est ainsi qu'on ne sait à quelle époque débute la sécrétion hormonale. L'hormone existe-t-elle dans le testicule de l'embryon ? Est-ce elle qui conditionne les développements des glandes génitales ? Cette hormone est-elle la même pour le testicule embryonnaire et le testicule de l'adulte ? Autant de problèmes qui doivent être éclaircis.

On a extrait des substances très actives des testicules d'embryons de veau (1), mais non de l'urine des nouveau-nés, ni des garçons au-dessous de dix ans. Chez le rat on les trouve vers le trente-cinquième à quarantième jour après la naissance.

On sait d'ailleurs que les testicules sont capables de sécréter l'hormone beaucoup plus tôt qu'elles ne le font normalement : par injection d'hormones gonadotropes (urines de grossesse, extrait placentaire, extraits pituitaires, sérum de jument gravide), on peut provoquer un développement précoce des organes génitaux et leur maturation très rapide.

De même en pathologie voit-on des garçons présenter une puberté précoce, sous l'influence de tumeurs hypophysaires, épiphysaires ou surrénales.

La sécrétion de l'hormone est *continue* ou *intermittente* selon les espèces animales.

a. *Espèces à sécrétion constante* au moins pendant toute la période de reproduction ; c'est l'homme, quelques primates, les lapins, les cobayes, les rats.

Chez le rat et chez le cobaye, la sécrétion est continue tant que dure la vie sexuelle, comme le montre l'examen histologique des vésicules séminales et le test de l'éjaculation électrique chez le cobaye. Il semble bien que l'hormone doit être sécrétée journellement et qu'il n'y ait pas de stockage. De même chez les coqs Leghorn castrés, John, Mary et Gustavson ont vu que l'absence d'injection même une seule journée se manifeste sur leurs plumes. Chez l'homme, les conditions de sécrétion doivent être analogues, mais on ne peut dire si la sécrétion est régulière ou non et si à certaines périodes existent ou non des fluctuations.

Que deviennent les hormones mâles ? sont-elles utilisées dans l'organisme ou éliminées après usage sous des formes transformées ? On ne le sait pas encore.

La cherchant par les tests physiologiques, on a retrouvé l'hormone mâle dans les urines. D'après Buhler (1933), l'excrétion journalière serait de 1 unité-coq de la puberté à vingt ans, 2 unités de vingt à trente ans et de 1 à 2 unités de trente à quarante ans, moins d'une unité de quarante à cinquante et rien après soixante ans.

Cependant Œsterreichen (1934) en a trouvé jusqu'à quatre-vingt onze ans et Dingemanse, Laqueur, Luchs et Munch déclarent en trouver toujours 2 à 8 unités par litre chez l'homme. D'autre part, Womach et Koch (2) n'en trouvent pas chez les garçons au-dessous de dix ans.

Ces conclusions ne sont donc pas définitives.

De même, si l'existence de substances hormonales dans le sang n'est pas douteuse (Berthold, Caridroit et Pézard, Busquet, Lœw, Martin etc.), on n'en connaît pas le taux exact.

En 1930, Womack et Koch estimaient que le sang de taureau contenait 1 unité pour 600 cc. et Lœwe 1 unité par litre. Il faut attendre des recherches plus nombreuses pour pouvoir conclure.

La régulation de cette sécrétion est hypophysaire. C'est le lobe antérieur de l'hypophyse qui par une hormone règle l'activité testiculaire. Inutile de revenir sur ces faits bien démontrés par Smith et Engle, Zondek et Ascheim, etc.

L'hypophysectomie supprime l'activité génitale et arrête la formation de spermatozoïdes ; les injections d'extrait d'hypophyse antérieur, ou les greffes de la glande (par la méthode de Smith) rendent l'animal normal.

b. *Espèces à sécrétion intermittente, saisonnière.*

(1) Le testicule d'embryon de veau de moins de deux mois en contient par unité de poids plus que le testicule d'animaux adultes (Worms et Koch, 1932).

(2) Womack et Koch, The testicular hormone content of human urine (*Endocr.*, XVI, 27, 3, mai-juin 1932, in *Journ. Phys. et Path. gén.*, 1933, p. 548).

— Elles comprennent pratiquement tous les vertébrés au-dessous des mammifères (sauf quelques espèces comme la poule) et la majorité des mammifères.

Moore, Simmons, Wells, Zalesky et Nelson ont bien étudié à ce point de vue l'écureuil (*Citellus tridecemlineatus*) dont le cycle est annuel.

Cet animal, dans la région de Chicago, s'accouple en avril ou mai, alors que ses organes accessoires sont développés au maximum. En juin, la sécrétion hormonale a diminué et le système génital commence à subir une involution.

L'animal hiberne en octobre ou novembre et sa sécrétion hormonale est pratiquement négligeable jusqu'en février. Il sort en général de l'hibernation en avril. Ainsi l'hormone n'est sécrétée que durant quatre mois, malgré la présence des testicules.

Or l'étude de l'écureuil leur a révélé que ses organes génitaux accessoires répondent tout de suite à l'injection d'hormones testiculaires ; on peut en conclure que l'involution de ces organes est due à une diminution de la sécrétion des testicules, et non à un état réfractaire à l'action hormonale.

De plus, à toute époque de l'année l'injection de substances stimulant les testicules (extraits d'hypophyse ou d'urine de grossesse) détermine une subite augmentation de volume et d'activité de tous les organes de la reproduction identique à celle que l'on constate à l'époque des amours.

Les testicules ne sécrètent donc pas l'hormone, mais peuvent obéir à tous moments à l'excitation hormonale régulatrice. Ceci prouve bien que la périodicité annuelle dépend de l'hypophyse.

Lois d'action de l'hormone testiculaire. — Deux théories sont en présence : la théorie de la proportionnalité et la théorie du tout ou rien.

La première a été soutenue par Bouin et Ancel. Steinach et Sand l'avaient déduite de leurs observations sur les porcs cryptorchides. Il leur parut que le développement chez ceux-ci du tractus génital et des glandes annexes était d'autant plus accusé que le tissu testiculaire réduit ici aux cellules interstielles était plus abondant.

La deuxième théorie a été proposée par Pézard. Celui-ci a montré que chez les coqs soumis à une castration existent des seuils différentiels pour les divers caractères du complexe sexuel (chant, combativité, ardeur génitale) pour une masse glandulaire de poids variant entre 0,40 et 0,60. Au-dessous de 0,40, il n'observait rien et à partir de ce minimum une augmentation très minime de tissu glandulaire suffisait à assurer le développement complet des caractères sexuels secondaires. Il y avait donc deux zones « hormonostables », une zone neutre dans laquelle le caractère sexué fait défaut, et une zone sexuée dans laquelle il se manifeste intégralement ; c'est la loi du Tout ou Rien. Entre les deux zones neutre et sexuée se trouve une zone hormonolabile très restreinte. Notons tout de suite que, même dans la pensée de Pézard, la pensée de cette zone hormonolabile, dont l'étendue est souvent difficile à préciser, et l'existence des seuils différentiels enlevaient sans doute à la loi du tout ou rien cette rigueur absolue et mathématique que d'aucuns lui ont conférée.

Il semble que, d'après Lipschutz et Sand, la loi du minimum efficace joue aussi chez les mammifères. Moore rappelle qu'un cobaye ayant un testicule dans l'abdomen et l'autre enlevé continue à présenter plus d'un an le test de l'éjaculation de sperme coagulable, pourvu que la masse de testicule restant dans l'abdomen représente environ 2 p. 100 de la normale, ce qui est d'accord avec la loi du tout ou rien de Pézard.

Cependant Benoit sur le coq, Aron chez les Urodèles et les Anoures, sont partisans de la thèse de la proportionnalité.

Parhon, Bally et Stibbu (1), cherchant sur le chapon les effets des préparations orchitiques, n'en ont pas constaté de décisifs en faveur de la loi de Pézard. Il cite les expériences de Busquet qui, ayant fait ingérer à des chapons du sérum de taureau, déclare que certains animaux présentèrent sous l'influence de l'ingestion de sérum un développement partiel de la crête, mais que la continuation du traitement n'arriva jamais à provoquer un développement total.

Moore, Gallacher et Koch, en 1929, ayant obtenu un extrait testiculaire actif en ce qui concerne la crête du coq et d'autres tests, constatèrent la proportionnalité des injections d'extrait et des effets obtenus.

Pour Parhon, il semble qu'il y ait une influence de la quantité de substance administrée et de facteurs individuels (troubles fonctionnels de certaines glandes, état du système nerveux, etc.). Parhon fait donc des réserves sur le caractère absolu de la loi du tout ou rien, et Champy, dans ses notes à la Société de biologie sur la chalone des glandes génitales, écrit que la loi du tout ou rien de Pézard n'est « qu'approximative » et d'une précision variable avec l'objet que l'on étudie. On ne peut pas parler de loi, c'est une simple

(1) PARHON, BALLY et STIBBU, Action de sérum d'animaux de sexe masculin, sur la crête de chapon. Restriction à apporter à la loi du tout ou rien (*Soc. de biologie*, 28 janvier 1930, p. 218, et 28 mars 1930, p. 517).

apparence due à la nature de certains réactifs couramment employés (1).

La loi des seuils différentiels de Pézard est extrêmement importante, quelle que soit l'interprétation : différence d'efficacité de l'hormone sur les divers caractères sexuels ou existence de dysharmonies (Champy) ou de terrains récepteurs. M. Champy (2) a fait d'importants travaux sur l'existence de sensibilités locales aux hormones génitales et leur caractère génétique, établissant que : 1° la répartition des sensibilités localisées aux hormones détermine la forme de la réponse ; 2° que la répartition de ces sensibilités varie spécifiquement et même racialement, alors que l'hormone paraît peu varier.

Il est probable que les expériences avec les hormones pures nous apporteront des faits décisifs pour résoudre ce problème.

Enfin, à côté de l'action excitatrice du testicule, il ne faut pas négliger son effet chalone. Des biologistes, Morgan, Pézard, Roxas, avaient été frappés de ce que certaines races d'oiseaux présentent chez le mâle le plumage femelle et ils avaient montré que le testicule possède dans ces races une action analogue à celle que l'ovaire présente ailleurs, le castrat présentant les caractères des coqs normaux des autres races. M. Champy (3), faisant des injections de folliculine à un coq Sebright castré, ramena son plumage au type normal, c'est-à-dire au type femelle normal chez le mâle de cette espèce. Rappelant d'autres faits de cet ordre, il conclut (4) que le testicule est inhibiteur comme l'ovaire, et presque aussi fortement quand il est jeune.

Un chapitre encore mal connu est celui de l'action de l'alimentation sur la sécrétion testiculaire. On sait depuis longtemps que l'absence de certaines vitamines diminue ou supprime l'activité génitale.

Moore et Samuels (1931) avaient montré le fait chez le rat carencé en vitamines. Mason et Wolfe ont vu que c'est non le testicule, mais l'hypophyse, qui est altérée par cette carence, car les testicules de ces animaux peuvent répondre immédiatement à l'injection d'extrait de gonado-stimulines, et, d'autre part, les extraits d'hypophyse de ces animaux carencés ne peuvent que faiblement stimuler les gonades d'animaux impubères.

(1) Champy, Nouvelles expériences et considérations sur la chalone des glandes génitales (*Société de biologie*, 27 janvier 1934, p. 358).

(2) Voy. à ce sujet l'intervention de M. Champy sur la génétique à la réunion plénière de la *Société biologique*, 1935, p. 1494. Il y cite la liste de ses travaux sur la question.

(3) Champy, L'action de chalone de la glande génitale mâle (*Soc. biol.*, 24 juin 1935, p. 818).

(4) Id., *Soc. de biologie*, 1935, p. 358.

Par contre, la vitamine E semble indispensable au fonctionnement du testicule.

La privation du facteur E n'entraîne aucun changement de l'aspect général des animaux et ne retentit pas davantage sur la courbe de poids, laquelle serait même le plus souvent supérieure à la normale, mais la spermatogenèse est arrêtée plus ou moins précocement et les testicules dégénèrent au bout d'un certain temps, leur poids n'est plus qu'un tiers du poids normal et l'épithélium a presque entièrement disparu. La guérison par administration d'extrait de germe de blé ne peut être obtenue que pendant un temps assez court, au début de la carence. La stérilité apparaît généralement au bout de cinq mois (Randoin et Simonnet).

Le lieu d'origine de la sécrétion hormonale reste également discuté, les uns tenant pour le tissu interstitiel avec Bouin et Ancel, les autres pour les cellules germinales, d'autres pour la glande totale.

Le fait que les testicules ectopiés de mammifères, bien que ne produisant pas de spermatozoïdes, continuent à sécréter l'hormone (homme et autres mammifères cryptorchides) ne prouve pas grand chose, car il reste toujours des spermatogonies et des cellules de Sertoli. On ne peut d'ailleurs dire si la sécrétion hormonale est aussi abondante que chez les normaux.

La ligature du canal déférent a été pratiquée chez l'homme dans l'hypothèse que la suppression de l'excrétion des spermatozoïdes entraîne une dégénération de l'épithélium germinatif et une hypertrophie des cellules interstitielles et ainsi une augmentation de la sécrétion hormonale avec un effet hypothétique de régénération juvénile ; mais, avec Moore, nous pensons que rien de tout cela n'est prouvé : ni la destruction de l'épithélium germinatif, ni l'hypertrophie secondaire des cellules interstitielles, ni l'hypersécrétion d'hormone, ni même l'effet juvénilisant de l'hormone sur l'organisme.

En somme, nous ne pouvons apporter aucun fait nouveau sur cette question, qui nous paraît d'ailleurs d'importance très secondaire. Ces faits sont à reprendre avec des expériences de dosages de l'activité hormonale.

Contrôle hypophysaire de la sécrétion testiculaire. — Cette question est trop connue pour que nous nous y arrêtions.

Les relations entre l'hypophyse antérieure et les glandes génitales sont maintenant classiques. L'hypophyse excite le testicule et inversement les testicules agissent sur l'hypophyse pour la freiner. Rappelons que depuis Engle, Evans et

Simpson, on a plusieurs fois prouvé que la pituitaire d'animaux castrés est plus stimulante que celle des animaux normaux. Il en est de même chez la femelle.

Il est probable que c'est par l'intermédiaire de l'hypophyse que les injections d'androstérone faites par Moore et Price, Dennison et Kohnspeyer (1935), ont supprimé la croissance testiculaire et lésé des tubes séminifères chez les jeunes mâles.

Ces interactions hypophyso-testiculaires doivent inciter à la prudence les médecins qui vont utiliser la ou les hormones sexuelles mâles.

Steinach en 1926, puis Moore et Price ont vu que l'injection de substance œstrogène à des mâles normaux supprime la production de cellules germinatives et la sécrétion hormonale testiculaire. De même la pituitaire est rendue moins puissante par administration de l'hormone gonadotrope, ce qui est démontré par l'implantation de pituitaire d'animaux ayant reçu de grosses doses de cette hormone (Meyer, Léonard, Hisaw et Martin, 1930; Léonard, 1933).

Les mêmes phénomènes existent chez les femelles pour la folliculine et les extraits antéhypophysaires.

En clinique humaine, cependant, nous n'avons jamais eu personnellement de mauvais résultats par l'administration d'hormones gonadotropes chez la femme, bien que nous ayons signalé, avec Simonnet, un effet d'épuisement après quelques séries d'injections, mais nous avons évité les longues séries et nous avons toujours recommandé des traitements discontinus.

La folliculine doit être, croyons-nous, maniée aussi avec quelque prudence et par périodes discontinues.

Quelle technique devra-t-on préconiser chez l'homme pour l'hormone mâle ? Il est difficile de le dire *a priori*. Mais une certaine prudence s'impose à l'égard des traitements longtemps continués à fortes doses. Seuls les résultats cliniques et les dosages d'hormone permettront de fixer la thérapeutique.

Peut-on espérer des résultats intéressants ?

Il suffit de contempler un instant le comportement d'un bœuf ou d'un taureau, et en général d'un animal castré et d'un animal entier, pour se rendre compte de l'importance du rôle de la sécrétion testiculaire sur le système nerveux, le psychisme, la vigueur physique, etc.

L'étude des hormones sexuelles devra être faite sur les animaux et l'homme non seulement au point de vue génital, mais aussi au point de vue du fonctionnement des divers organes, en utilisant l'hormone testiculaire pure, ou associée à d'autres hormones, en particulier à la folliculine.

L'ambosexualité hormonale est un fait très important, dont les conséquences nous apparaissent encore très confuses en physiologie normale et pathologique. Ces recherches sont hérissées de difficultés et de causes d'erreur.

D'autre part, étant donnée la présence en quantité importante de folliculine chez l'homme, il y a lieu de se demander si cette hormone ne joue pas un rôle considérable dans l'économie générale en dehors de son action génitale.

Déjà les recherches de M. Champy ont montré que, par la folliculine, on pouvait obtenir des actions importantes sur les artérites.

Nous pensons qu'il y a une voie nouvelle, où l'on doit s'engager, et qui peut être riche en surprises intéressantes.

La difficulté de l'étude clinique des hormones génitales chez l'homme restera toujours extrême en raison de l'importance des facteurs psychiques. C'est à cause de cette imprécision qu'on discute encore les résultats obtenus par la sérothérapie, les greffes, etc.

Aussi sera-t-il nécessaire d'utiliser des tests aussi objectifs que possible. C'est seulement par la recherche de tests physiologiques et psychologiques précis et indépendants du facteur suggestif que l'on sera convaincu de l'effet de tel ou tel produit hormonal sur l'organisme.

SUR LE TRAITEMENT MÉDICAL DES SPASMES VISCÉRAUX

(Spasmes vasculaires exceptés)

PAR

M. Jacques DECOURT
Médecin des hôpitaux de Paris.

Sous le nom de spasmes viscéraux nous n'entendrons, dans ce travail, que les spasmes des viscères creux, pourvus d'un système musculaire lisse, essentiellement l'appareil respiratoire, le tube digestif, la vésicule biliaire, l'utérus, la vessie, et les conduits qui leur sont annexés.

Nous laisserons de côté l'appareil circulatoire, notamment les vaisseaux, qui obéissent à des lois physiologiques particulières, et dont les réactions spasmodiques comportent une thérapeutique propre.

Les spasmes viscéraux dont nous avons à traiter représentent la contraction spasmodique de l'appareil musculaire lisse des organes. Cette contraction, ou hypertonie, n'est que l'exagération pathologique, accidentelle, d'une propriété normale : le tonus musculaire. Pour comprendre la physiopathologie des spasmes viscéraux, et leur opposer une thérapeutique rationnelle et complète, il convient donc tout d'abord de connaître les facteurs qui influencent, normalement, le tonus de l'appareil musculaire lisse.

Notions physiologiques. — Ce tonus et ses déviations pathologiques sont évidemment sous la dépendance du système nerveux de la vie végétative. Ils obéissent à des lois qui sont communes à tous les viscères qui nous intéressent.

Dans les conditions physiologiques, le tonus de ces viscères représente un état d'équilibre entre le tonus des deux parties du système nerveux végétatif, considérées comme antagonistes : le sympathique et le parasympathique. D'une manière générale, l'excitation de l'appareil parasympathique provoque l'hypertonie, et celle du système sympathique le relâchement musculaire (1). Par définition même, les agents pharmacodynamiques provoquent également le relâchement ou l'hypertonie selon qu'ils sont sympathico- ou parasympathico-mimétiques.

Sans doute ceci n'a-t-il que la valeur d'un schéma. On admet généralement aujourd'hui que les deux systèmes sympathique et parasympathique ne doivent pas être considérés comme rigoureusement antagonistes. L'un et l'autre seraient doués à la fois d'un pouvoir excitateur et d'un pouvoir inhibiteur ; l'un de ces pouvoirs serait seulement masqué par la prédominance physiologique de l'autre. On sait de même, comme y ont insisté particulièrement Pick, Danielopolu, que les agents pharmacodynamiques exercent sur les deux systèmes une action de même sens (amphotropisme), et que leur effet total ne traduit, en réalité, qu'une prédominance d'action sur l'un des systèmes. Ainsi s'expliquent notamment les phénomènes si curieux des inversions d'action. Mais, du double point de vue physiopathologique et thérapeutique, la notion d'un antagonisme simple entre les deux systèmes mérite d'être conservée, au moins comme un schéma pratique.

L'étude thérapeutique des spasmes viscéraux qui nous intéressent semble donc se limiter à celle des substances capables d'inhiber le parasympathique ou d'exciter le sympathique, autrement dit des substances parasympathicolytiques comme la belladone, l'atropine, la scopolamine, ou sympathicomimétiques comme l'adrénaline et l'éphédrine. Mais une connaissance plus approfondie de la physiologie normale et pathologique montre que le problème est infiniment plus complexe, et amplifie beaucoup nos ressources thérapeutiques, en même temps qu'elle permet leur utilisation plus judicieuse.

On sait que le fonctionnement des organes — en particulier leur motilité, qui nous intéresse ici, — est assuré par un appareil automatique situé au contact ou à l'intérieur même des parois viscérales. Cet *appareil local*, intramural, est le véritable centre de l'activité organique. Les nerfs végétatifs semblent n'exercer sur lui qu'une action de contrôle et de coordination. Leur section, en effet, ne provoque jamais de déficit moteur (ou sécrétoire) durable. Bien au contraire, après l'énervation, le tonus et la réactivité des organes semblent accrus. De même presque tous les agents pharmacodynamiques, mimétiques ou lytiques, conservent leur action après dégénérescence des fibres nerveuses végétatives unissant les ganglions aux viscères. Leur effet paraît même souvent intensifié.

C'est sur cet appareil local, intramural, que se portent en définitive les actions pathologiques génératrices de spasmes viscéraux et les actions thérapeutiques qu'on peut leur opposer. Il nous importe donc de connaître les agents modificateurs de son activité. Chaque notion physiologi-

(1) Dans le domaine vasculaire, au contraire, c'est l'excitation du sympathique qui provoque la vaso-constriction, alors que le parasympathique paraît commander la vaso-dilatation.

que nous permettra de faire un pas dans le problème thérapeutique.

I. Influences humorales. — Puisqu'il est capable, à lui seul, de maintenir et de modifier le tonus musculaire des parois viscérales, en dehors de toute intervention des nerfs végétatifs, l'appareil local est évidemment sensible à des influences qui s'exercent directement sur lui. Ces influences sont d'ordre physico-chimique et dépendent de l'état humoral. Elles sont représentées par l'équilibre ionique et par l'action spécifique des hormones élaborées par les tissus.

1. Les *ions Ca et Mg* agissent dans le même sens que le sympathique. Ils abaissent, par exemple, le tonus musculaire de l'intestin, et inhibent ses mouvements péristaltiques.

Les ions K ont une action inverse, si bien qu'en définitive le tonus et l'excitabilité de l'appareil musculaire viscéral sont subordonnés au rapport $\frac{Ca}{K}$.

2. Les modifications de *l'équilibre acido-basique* des humeurs et des tissus influent également sur le tonus des muscles viscéraux. L'alcalose engendre l'hypertonie et favorise les spasmes. On sait d'ailleurs qu'elle provoque la diminution du calcium ionisé, qui est l'élément biologiquement actif. Il n'est donc point surprenant qu'elle agisse dans le même sens que l'hypocalcémie.

3. A côté de ces éléments physico-chimiques élémentaires, et probablement au-dessus d'eux dans la hiérarchie physiologique, se place l'influence des *substances hormoniques* sécrétées par les tissus animaux.

Il n'est sans doute point d'hormone qui ne concoure à la régulation du tonus musculaire des viscères ; mais nous ne possédons de notions précises à ce sujet que pour certaines d'entre elles. Qu'il me suffise de rappeler l'action spasmogène de l'extrait post-hypophysaire, qui augmente expérimentalement le tonus et les mouvements automatiques de l'estomac, des intestins, de l'utérus, de la vessie, et l'action inhibitrice de l'adrénaline qui est par excellence l'hormone sympathico-mimétique. Je signalerai aussi le rôle de l'hormone parathyroïdienne, qui résulte sans doute de son action régulatrice sur le métabolisme calcique et l'équilibre acido-basique.

II. Influences nerveuses. — Mais s'il constitue, à proprement parler, le véritable centre de l'activité automatique des organes, l'appareil local, intraviscéral, n'en reste pas moins soumis, principalement chez les vertébrés supérieurs, à l'action des nerfs végétatifs qui en constituent les régulateurs suprêmes.

Dans toute sa complexité, le système nerveux végétatif représente une vaste superstructure qui, du cerveau aux parois des organes, assume la fonction de contrôler et d'harmoniser le tonus des appareils contractiles viscéraux, au même titre que les autres fonctions organiques.

A l'état physiologique et pathologique, le tonus des centres nerveux sympathiques et parasympathiques se trouve soumis à trois ordres d'influences :

1. Des viscères qu'ils innervent et qu'ils contrôlent, les centres reçoivent eux-mêmes des incitations qui leur sont conduites par des fibres centripètes, et qui contribuent à régler leur propre tonus. Ainsi se trouve créé un jeu réflexe incessant qui, des organes aux centres et de ceux-ci à ceux-là, ne laisse point d'incitation ascendante sans réponse descendante.

2. Mais les centres nerveux végétatifs reçoivent également, par d'autres filets centripètes, des influences venues des appareils de la vie de relation. Ainsi s'expliquent les correspondances pathologiques qui se font entre les affections viscérales et les dermatomes correspondants : les contractures réflexes et les hyperesthésies cutanées accompagnant les désordres viscéraux ; ou, au contraire, les spasmes viscéraux réflexes que peuvent déclencher, par exemple, l'excitation douloureuse ou le refroidissement des téguments.

3. Enfin, au-dessus des centres végétatifs bulbo-spinaux, se trouvent les centres diencéphaliques et l'écorce cérébrale qui exercent également sur eux leur influence, en même temps qu'ils subissent la leur. Ainsi peut venir jusqu'à la conscience la sensation douloureuse provoquée par un spasme viscéral. Ainsi, inversement, une émotion, une influence psychique, une excitation sensorielle peuvent, par voie descendante, provoquer le déclenchement d'un spasme viscéral.

Toutes ces notions, on le conçoit, doivent inspirer l'acte thérapeutique. Elles vont nous permettre tout d'abord d'envisager analytiquement les différents moyens qui s'offrent à nous pour traiter les spasmes viscéraux. Nous nous efforcerons ensuite d'ordonner ces moyens dans le sens de leur utilisation pratique.

Thérapeutique générale. — Pour combattre les spasmes, c'est-à-dire l'hypertonie pathologique des muscles viscéraux, la thérapeutique dispose des deux moyens indiqués par la physiologie : action directe sur les appareils locaux, intraviscéraux, action indirecte par l'intermédiaire du système nerveux.

I. Pour influencer directement les viscères, elle peut imiter la nature en apportant à l'organisme

les éléments physiologiquement utilisables : calcium, magnésium, hormones.

Bien qu'elle ne soit pas la plus puissante, la *médication calcique* comporte cependant des indications que je préciserai plus loin. Elle recourt à l'administration de sels solubles de calcium, le plus souvent le chlorure, injectable par voie veineuse, à la dose de $0^{gr},50$ à 1 gramme, en solution à 10 p. 100. On recourt encore au gluconate de calcium, injectable par voie intramusculaire, à l'acétylglycocollate de calcium, etc. L'addition d'un sel magnésique renforce l'action du calcium. Le plus communément employé est l'hyposulfite de Mg. Associé au chlorure de Ca en solution aqueuse à 5 p. 100, et administré par voie veineuse, à la dose de 5 à 10 centimètres cubes tous les deux ou trois jours, il possède une action réelle sur la plupart des spasmes digestifs (P. Viard). J'ai personnellement utilisé cette association avec succès dans certains asthmes rebelles.

Mais il ne suffit pas d'introduire du calcium dans l'organisme ; il faut encore en assurer la fixation au niveau des tissus. C'est à ce titre que peuvent agir les différents agents *fixateurs ou mobilisateurs du calcium:* l'actinothérapie ultraviolette, l'ergostérol irradié, l'hormone parathyroïdienne.

La plupart de ces médications ont une *action acidifiante*, et ont ainsi pour effet, non seulement de fixer du calcium au niveau des tissus viscéraux, mais encore de favoriser son ionisation. Or l'on sait que le calcium ionisé est seul biologiquement actif. On peut encore, dans certains cas, combattre l'alcalinité excessive des humeurs ou des tissus par l'administration d'acide phosphorique ou de chlorure d'ammonium, dont l'action se montre parfois réelle dans certains spasmes viscéraux évoluant sur terrain alcalosique.

Ces différentes médications n'ont cependant qu'un pouvoir limité. C'est qu'elles ne suppléent qu'imparfaitement au déséquilibre minéral et acido-basique. C'est aussi qu'elles ne modifient qu'un des chaînons du cycle pathologique : l'excitabilité de l'appareil local, intraviscéral. Il ne faut d'ailleurs pas s'attendre à les voir constamment efficaces. Leur action ne s'exerce utilement que dans certains cas particuliers qui seront précisés plus loin.

II. La pharmacothérapie dispose de substances plus constamment et plus puissamment actives. Ce sont celles qui, portant également leur action sur l'appareil local, ont pour effet soit de paralyser les extrémités nerveuses parasympathiques, soit, au contraire, d'exciter les terminaisons sympathiques.

1. Le type des *substances parasympathicolytiques* est représenté par l'*atropine*, extraite de la belladone. Cette substance combat les spasmes digestifs, vésiculaires, vésicaux, utérins. Elle exerce une action sur la crise d'asthme en entravant le spasme des bronchioles.

La *duboisine* ou hyoscyamine lévogyre, la *scopolamine* ou hyoscine, ont une action comparable à celle de l'atropine. Mais la plus grande toxicité de ces substances, en particulier leur action déprimante sur le centre respiratoire, les rend d'un maniement plus difficile.

En pratique, d'ailleurs, on a souvent avantage à utiliser les plantes elles-mêmes d'où sont tirés ces alcaloïdes : la *belladone*, la *jusquiame*, la *stramoine*, dont l'action antispasmodique est bien connue. La belladone agit surtout par l'atropine qu'elle contient ; mais dans la jusquiame et la stramoine se trouvent, à côté de celle-ci, de l'hyoscyamine lévogyre qui prédomine, et de la scopolamine.

2. Au lieu de paralyser les terminaisons parasympathiques, on peut avoir pour but d'exciter les terminaisons sympathiques. On recourt pour cela aux *substances sympathico-mimétiques*, dont l'*adrénaline* est le type.

Expérimentalement, l'injection intraveineuse d'adrénaline en solution très diluée relâche le tonus musculaire et inhibe les mouvements de l'estomac, des intestins, de la vésicule biliaire, de la vessie.

En clinique, l'adrénaline exerce une action particulièrement remarquable sur le spasme bronchique générateur de la crise d'asthme. Elle se montre parfois efficace contre certains spasmes intestinaux, particulièrement dans les crises d'entérocolite muco-membraneuse. On peut naturellement lui substituer l'extrait surrénal total dont certaines préparations ont une efficacité réelle dans la crise d'asthme.

D'autres substances ont une action comparable. Ainsi l'*éphédrine*, qui se montre particulièrement efficace chez les asthmatiques. Prise par voie buccale, elle est pratiquement sans action sur le cœur, les vaisseaux et la pression artérielle, alors qu'elle conserve la propriété de dilater la musculature bronchique rétrécie sous l'influence d'un spasme. Aussi offre-t-elle des avantages sur l'adrénaline lorsqu'il existe des troubles cardio-vasculaires ou de l'hypertension artérielle.

L'*hordénine* a une action voisine. On l'a préconisée comme calmant du péristaltisme intestinal.

III. Mais, comme je le rappelais plus haut, à propos de la physiologie, le tonus et l'excitabilité

de l'appareil viscéro-moteur sont étroitement subordonnés au système neuro-ganglionnaire végétatif, et, par l'intermédiaire de celui-ci, aux centres nerveux cérébro-spinaux. On conçoit donc que la thérapeutique des spasmes viscéraux ne se limite pas à l'emploi des substances qui influencent directement l'appareil local, intraviscéral.

1. Certaines substances, à pouvoir nettement antispasmodique, semblent porter principalement leur action sur les cellules ganglionnaires. Telles sont, d'après Dixon, la *lobéline*, extraite de *Lobelia inflata*, et la *gelsémine*, que l'on tire du jasmin jaune ou jasmin de Virginie, *Gelesmium sempervirens*.

Ces substances se montrent surtout efficaces dans le traitement de la crise d'asthme, où l'on utilise en pratique la teinture de lobélie et la teinture de gelsemium, administrables par voie buccale, à la dose de 1 à 3 grammes par jour.

2. D'autres substances exercent surtout leur action sur les centres nerveux : ainsi l'opium et ses alcaloïdes, qui occupent une place de premier plan dans le traitement des spasmes viscéraux.

La morphine est communément employée, en raison de son action élective sur la douleur. Mais elle se comporte, en réalité, comme un excitant du système parasympathique. Elle exalte le tonus et les mouvements péristaltiques de l'intestin et de l'estomac. On ne peut donc la considérer comme un antispasmodique direct.

Par contre, la *papavérine*, autre alcaloïde de l'opium, inhibe le tonus et le péristaltisme de l'intestin, et en général le tonus de tous les muscles lisses. Cette action antispasmodique s'exerce sur l'intestin, la vésicule biliaire, le canal déférent, les bronches, de même d'ailleurs que sur les artères.

On utilise le chlorhydrate de papavérine, par voie buccale ou en injections sous-cutanées, à la dose moyenne de 4 centigrammes en une fois, de 25 à 30 centigrammes par vingt-quatre heures. Il se montre efficace dans les différentes variétés de spasmes digestifs, dans l'entérocolite mucomembraneuse, la constipation spasmodique, les coliques hépatiques et néphrétiques, l'asthme, les dysménorrhées spasmodiques, etc. On l'a préconisé même chez le nourrisson dans le traitement du pylorospasme, à la dose de 5 milligrammes, trois ou quatre fois par jour, avant les tétées.

Certaines *associations médicamenteuses* constituent de puissants antispasmodiques. On trouve dans le commerce des préparations contenant, par exemple : chlorhydrate de papavérine (4 centigrammes) + chlorhydrate d'adrénaline (un demi-milligramme) ; ou bien : chlorhydrate de papavérine (2 centigrammes) + sulfate d'atropine (1 milligramme) + pantopon (1 centigramme).

L'*opium* associe les actions de ses divers alcaloïdes de telle façon qu'il provoque uniquement la mise au repos des organes. Il agit comme antispasmodique, grâce à la présence de la papavérine et de la narcéine.

En dehors des alcaloïdes de l'opium, certaines substances ont une action comparable à celle de la papavérine. Ainsi la *chélidonine*, extraite des latex de la chélidoine et du coquelicot jaune, qui paralyse les muscles lisses. On utilise le sulfate de chélidonine, à la dose de 20 centigrammes, dissous dans une solution de sulfate de soude à 2 p. 100. Ainsi encore le *benzoate de benzyle* qui s'administre par voie buccale, en solution alcoolique à 20 p. 100, à la dose de 20 à 30 gouttes trois fois par jour. Cette substance est contenue dans le baume de tolu, les fleurs de jacinthe, d'oranger, de jasmin. Comme la papavérine et la chélidonine, on peut l'utiliser dans le traitement des coliques intestinales, de la constipation spasmodique, des coliques hépatiques, des spasmes de la vessie, de la coqueluche, de la dysménorrhée spasmodique, etc.

Enfin, pour n'être point à proprement parler des antispasmodiques, certaines substances exerçant une action déprimante sur les centres nerveux n'en sont pas moins utilisables dans le traitement des spasmes viscéraux. Je dois citer en particulier les *préparations bromées* (bromures de potassium, de sodium, d'ammonium, de strontium, de calcium) ; la *valériane*, qui est associée à la jusquiame dans les pilules de Méglin du Codex ; les *borotartrates* sodique ou potassique ; et enfin les *uréides de la série barbiturique* (gardénal, rutonal, isonal) qui ajoutent à leur action narcotique une action acidifiante à laquelle se rattache peut-être en partie leur pouvoir antispasmodique.

IV. Mais cette vue d'ensemble de la médication antispasmodique ne serait pas complète si elle se limitait à la pharmacothérapie. J'ai rappelé plus haut les liens physiologiques unissant le système nerveux viscéral aux appareils périphériques de la vie de relation et aux centres cérébraux corticaux. Ce sont là également des voies par lesquelles peut et doit s'exercer le traitement des spasmes viscéraux.

Nombre d'agents physiques appliqués sur les téguments, et agissant sans doute par voie réflexe autant que par action directe, ont une efficacité bien connue. Je me contenterai de cette allusion à l'ensemble des méthodes physiothérapiques applicables au traitement des spasmes viscéraux, leur étude sortant du cadre de ce travail. Je ne puis

cependant m'empêcher d'évoquer ici l'action si banale mais si bienfaisante des *applications chaudes*, allant du simple cataplasme aux grands bains chauds et aux douches sous-marines. Je rappellerai aussi le pouvoir qui semble s'attacher à la simple imposition des mains, dont l'effet n'est pas seulement psychothérapique, mais qui peut exercer sans doute, par voie réflexe, une action véritablement inhibitrice. Il n'est point de médecin qui n'ait observé l'apaisement d'une colique intestinale ou d'un spasme gastrique par exemple sous l'influence d'une palpation prudente et progressive de la paroi abdominale.

Je n'ignore pas combien cette manière de *réflexothérapie*, de même que tous ses succédanés, est d'interprétation délicate, puisque la simple présence du médecin, par ce qu'elle a d'autoritaire ou de rassurant, peut opérer, par suggestion ou persuasion, une véritable détente à la fois psychique et motrice, dont bénéficie par contre-coup le viscère spasmé.

Mais ces considérations me conduisent, précisément, à mentionner la part de la *psychothérapie*, dont le rôle ne doit pas être négligé, et qui peut même, chez certains malades, prendre la première place dans le traitement ; je le montrerai tout à l'heure.

Thérapeutique appliquée. — Après cette énumération des moyens thérapeutiques pouvant s'opposer aux spasmes viscéraux, il est nécessaire d'en exposer maintenant le mode d'utilisation pratique dans les différentes circonstances offertes par la clinique.

Le cadre restreint de ce travail ne me permettra, bien entendu, que de tracer des lignes générales de conduite.

Schématiquement le déclenchement d'un spasme viscéral, en pathologie, peut se concevoir de la façon suivante. Une *irritation locale*, portant sur le viscère lui-même, excite à son niveau les terminaisons sensitives, et, par un *arc réflexe* plus ou moins étendu, provoque en retour une excitation motrice génératrice du spasme viscéral. Ce que nous savons de l'automatisme des fonctions viscérales laisse penser que le cycle pathologique ainsi déclenché peut s'accomplir entièrement au niveau du viscère intéressé, le centre du réflexe étant représenté par l'appareil local intra- ou juxtaviscéral dont nous avons parlé plus haut. Pourtant la diffusion de l'excitation dans le système nerveux végétatif et jusqu'aux centres cérébraux n'est pas moins certaine, comme l'attestent, d'une part, les troubles fonctionnels si souvent provoqués à distance, au niveau d'autres viscères, et, d'autre part, la sensation douloureuse ordinairement perçue par la conscience à l'occasion d'un spasme viscéral.

Mais, dans ce cycle pathologique, conduisant de la cause à l'effet, la part n'est pas toujours égale entre l'excitation sensitive et la réponse motrice spasmodique. Ici intervient la notion du terrain, c'est-à-dire le *degré de réactivité nerveuse* qui varie avec chaque sujet, et, chez un même sujet, d'un moment à l'autre.

I. La lésion organique initiale peut être grossière. C'est, par exemple, un corps étranger, un calcul dont la migration provoque un spasme urétéro-pyélique ou cholédoco-vésiculaire ; une ulcération digestive, dont une poussée inflammatoire engendre un spasme gastrique ou colique ; ou bien encore l'inhalation ou l'ingestion de substances irritantes déclenchant un spasme bronchique ou œsophagien, etc.

Dans ces cas, l'intensité de la réaction viscérale justifie, si l'on peut dire, la réaction spasmodique. Le traitement étiologique prime le traitement physio-pathologique et symptomatique. Celui-ci est proportionné aux réactions douloureuses et mécaniques secondaires, et demeure en quelque sorte épisodique.

Il utilise, au moment des paroxysmes douloureux, les applications chaudes et les sédatifs de la douleur. Parmi ces derniers, il y a lieu de choisir naturellement ceux qui sont capables d'exercer en même temps une action antispasmodique. C'est ainsi qu'à la classique injection de morphine il vaut mieux substituer l'opium, associé à la papavérine, à la belladone ou à l'atropine.

II. Mais, à l'opposé des faits précédents, il en est d'autres où la réaction spasmodique apparaît hors de proportion avec la lésion organique initiale et implique par conséquent une réactivité anormale du viscère ou de son système nerveux.

Ainsi dans l'asthme, dans l'entérocolite mucomembraneuse, dans certains spasmes digestifs, vésiculaires, vésicaux, utérins, où des altérations anatomiques minimes n'expliquent souvent pas l'intensité du trouble fonctionnel greffé sur elles. La réaction spasmodique n'est pas seulement hors de proportion avec les lésions organiques; elle l'est encore avec les facteurs déclenchants de la crise : de simples variations atmosphériques, un changement de climat, l'inhalation de parfums ou de substances étrangères habituellement anodins suffisant, par exemple, à provoquer le spasme des bronches ou des bronchioles qui caractérise la crise d'asthme ; ou bien encore un banal écart de régime, un refroidissement, une simple contrariété, sans pouvoir pathogène sur un sujet normalement équilibré, devenant capables de déclen-

cher chez tel autre une réaction douloureuse par spasme vésiculaire, ou une crise d'entérocolite spasmodique.

Sans doute, au moment des paroxysmes spasmodiques, convient-il encore d'utiliser les substances dont l'action pharmacodynamique est la plus puissante : l'atropine, la papavérine, l'adrénaline, dont je n'ai pas à rappeler ici les indications respectives. Dans les cas atténués ou prolongés, au lieu de recourir aux préparations injectables, on peut prescrire par la bouche la belladone, la jusquiame, la stramoine, qui conviennent plus spécialement aux spasmes digestifs, l'éphédrine et la lobélie, qui agissent plus particulièrement chez les asthmatiques.

Mais, ici, l'accès spasmodique n'est plus seulement accidentel. Il a tendance à se répéter, à des intervalles plus ou moins rapprochés ; car il est l'extériorisation paroxystique d'un état morbide persistant, ayant sa cause essentielle dans une modification du terrain. Aussi, dans l'intervalle des crises, est-ce à ce terrain que la thérapeutique doit tout particulièrement s'attaquer. Il importe donc d'approfondir les causes de l'hyperexcitabilité nerveuse et le processus de leur action.

Les unes sont locales, les autres générales.

Parmi les causes locales se placent toutes les *épines irritatives* dont le rôle est indéniable : lésions inflammatoires ou scléreuses atténuées de l'appareil respiratoire ou des voies digestives, médiastinites, périviscérites, etc., servant de point d'appel à des crises d'asthme, à des réactions spasmodiques de la vésicule, du pylore, des côlons. Sur ces lésions locales la thérapeutique peut avoir prise quelquefois. Elle s'efforce alors d'atténuer les lésions inflammatoires ou scléreuses par des agents chimiques comme l'iode, le soufre, la thiosinamine, le thorium, ou par des agents physiques comme la radiothérapie, la diathermie ou les ondes courtes.

Mais ces causes locales elles-mêmes, nous le rappelions à l'instant, ne suffisent pas à expliquer l'intensité des réactions spasmodiques qui viennent les compliquer. On voit des sujets chez lesquels les accidents viscéraux subissent des migrations inexpliquées : des crises d'asthme faisant place à une entéro-colite muco-membraneuse, de l'aréophagie alternant avec des crises coliques, des spasmes pharyngo-œsophagiens, etc. Ces cas montrent avec une particulière évidence que la prédisposition aux spasmes, la *diathèse spasmodique* si l'on veut, est l'élément pathologique essentiel, les facteurs locaux qui drainent ses manifestations vers tel ou tel appareil n'ayant que la valeur accessoire d'épines irritatives, nécessaires peut-être, mais nullement suffisantes. Une réactivité particulière du système nerveux est indispensable.

1. Celle-ci peut tenir à une *sensibilisation*, dont la nature demeure mal définie, mais qui s'apparente dans certains cas à l'anaphylaxie. Ces faits sont bien connus depuis les mémorables travaux de Widal et de son école. Ils concernent non seulement l'asthme, mais maintes réactions spasmodiques viscérales, intestinales ou vésiculaires par exemple.

En clinique, l'anaphylaxie peut être soupçonnée lorsqu'un sujet, de souche neuro-arthritique, voit ses troubles spasmodiques viscéraux alterner ou s'intriquer avec des crises de migraine, d'urticaire, d'œdème de Quincke, de goutte.

La recherche d'une sensibilisation possible à un élément étranger déterminé, aérien ou alimentaire, peut conduire à une médication désensibilisante spécifique. Ce n'est pas le lieu d'en indiquer les modalités. Plus souvent, d'ailleurs, on devra recourir à une désensibilisation non spécifique : ingestion ou injection de peptones, injection d'acides aminés, auto-hémo- ou auto-sérothérapie, etc.. On sait aussi que la désensibilisation peut être obtenue, dans certains cas, par l'injection de substances cristalloïdes. On admet généralement que ces substances ont pour effet de modifier l'état physique des colloïdes humoraux. Il est curieux de noter, cependant, que les plus efficaces d'entre elles, le chlorure de calcium et l'hyposulfite de magnésium, sont précisément de celles qui, par leurs ions Ca et Mg, peuvent exercer une action inhibitrice directe sur l'appareil local viscéro-moteur.

Mais la sensibilisation anaphylactique, ou, dans son sens élargi, la diathèse colloïdoclasique selon l'expression de Widal, ne résume pas à elle seule tous les faits d'hyperexcitabilité nerveuse générateurs de spasmes viscéraux.

2. Je crois qu'il faut faire une place assez importante, au moins chez certains sujets, à un *déséquilibre des ions minéraux* lié soit à une *carence de calcium*, soit à l'*alcalose*. Il n'est pas facile d'en faire la preuve directe par le simple examen du milieu sanguin. On sait en effet que de multiples mécanismes-tampons concourent à maintenir la constance du milieu humoral, et que la composition du sang, plus particulièrement du sang veineux auquel s'adressent nos analyses, peut être sensiblement normale, alors que de graves désordres se manifestent dans l'intimité des tissus.

Mais ce que nous ne pouvons pas démontrer directement peut être appuyé, en clinique, sur des preuves indirectes. Tantôt il s'agit de sujets

présentant des douleurs rachidiennes, une légère cyphose, avec des signes radiologiques de décalcification vertébrale, des caries dentaires en évolution, un bilan calcique négatif, de l'hypocalcémie parfois. Les troubles se sont installés à une période de la vie où l'assimilation calcique risque d'être particulièrement précaire : à la fin de la croissance, au cours de la grossesse ou de l'allaitement, après la ménopause. Tantôt la balance calcique n'est pas troublée, mais on peut soupçonner un défaut d'ionisation du calcium : il en est ainsi chez les sujets alcalosiques.

Dans l'un et l'autre cas, certains signes cliniques viennent affirmer la réalité du trouble biologique : c'est, d'une part, l'existence d'un signe de Chvostek, et, d'autre part, la facilité inaccoutumée avec laquelle ces sujets font une crise de tétanie sous l'influence de l'hyperpnée volontaire.

Il existe donc une véritable diathèse spasmophile qui, chez le nourrisson, se traduit avant tout, dans le domaine de la vie de relation, par la crise de tétanie, en raison de l'aptitude toute particulière aux convulsions que présente l'organisme à cet âge, mais qui se manifeste souvent, chez l'adulte, par des spasmes viscéraux d'expression très diverse selon les prédispositions ou les points d'appel locaux.

L'épreuve thérapeutique vient d'ailleurs confirmer la réalité de ces faits. Les sels de calcium et les différents agents fixateurs ou mobilisateurs du calcium exercent fréquemment une heureuse action sur les affections viscérales où l'élément spasmodique joue le rôle principal : asthme, ulcères gastro-duodénaux, cholécystites chroniques douloureuses, colites spasmodiques. C'est ainsi que différents auteurs ont pu utiliser avec succès, dans telle ou telle de ces affections, les applications de rayons ultra-violets, les injections de sels de calcium, l'ergostérol irradié, les extraits parathyroïdiens. Chez les alcalosiques, les médications acidifiantes exercent parfois une action nettement antispasmodique, en particulier l'acide phosphorique, qui agit doublement, par sa fonction acide et par l'apport d'ions P dont on sait le rôle dans la fixation du calcium.

Il faut savoir se méfier, dans ces cas, des régimes alimentaires carencés ou mal équilibrés, auxquels se soumettent trop souvent les malades, et qui ont pour effet d'aggraver l'alcalose ou l'insuffisance de fixation calcique. Il est souvent nécessaire de redonner de la viande, des graisses, des aliments frais.

3. Dans le domaine des facteurs humoraux il faut mentionner encore la part qui revient aux *troubles endocriniens*. Cette notion est établie sur des faits cliniques. Widal et Abrami ont noté le rôle des troubles thyroïdiens dans certains cas d'asthme. L'influence des troubles ovariens sur maintes réactions spasmodiques, intestinales, utérines et vésiculaires notamment, est de notion courante. Je n'insisterai pas sur ces faits qui exigeraient de trop longs développements. Il m'aura suffi de rappeler que le médecin doit en tenir compte dans ses prescriptions thérapeutiques.

J'évoquerai cependant le rôle que joue, sans doute, l'insuffisance parathyroïdienne dans la constitution du terrain spasmophile. On sait que l'hormone parathyroïdienne a pour fonction principale de puiser du calcium dans le réservoir osseux pour le répandre dans les humeurs et les tissus. Elle exerce, d'autre part, une action acidifiante. Elle semble enfin préserver l'organisme contre l'action de certains poisons spasmogènes comme la guanidine. Son emploi thérapeutique doit cependant demeurer prudent, car elle favorise la décalcification osseuse ; et l'on se trouvera bien, en fait, d'associer aux injections d'extraits parathyroïdiens l'administration de sels de calcium ou d'ergostérol irradié.

4. Mais les différents facteurs humoraux que je viens de passer en revue ne résument pas toutes les causes du déséquilibre nerveux végétatif prédisposant aux spasmes viscéraux. Comme ont pu le laisser prévoir les notions physiologiques rappelées plus haut, il convient d'accorder encore à des *facteurs psychiques* une importance de tout premier plan, que trop de médecins méconnaissent dans leur pratique, ou dont ils négligent la part dans l'interprétation de leurs succès thérapeutiques, quand ils ne laissent pas le bénéfice de ceux-ci à quelque guérisseur habile.

Des émotions vives ou répétées, les contrariétés de la vie quotidienne engendrées par des difficultés matérielles ou, plus encore peut-être, par une inadaptation affective ou une insatisfaction sexuelle, peuvent être les éléments principaux d'un déséquilibre neuro-végétatif avec réactions spasmodiques viscérales. Chacun connaît les heureux effets qu'un changement de milieu et de vie, un isolement hors du cadre conjugal ou familial, peuvent exercer sur certains troubles viscéraux, en particulier sur les entéro-colites spasmodiques.

Cette notion, établie par l'empirisme, trouve une confirmation physiologique des plus intéressante dans l'étude des *réflexes conditionnés*, magistralement entreprise par Pavlov et son école. On en connaît le principe ; et si les faits étudiés par Pavlov ont porté surtout sur des fonctions sécrétoires (sécrétion salivaire), ils ont certainement

leur équivalent dans le domaine des fonctions motrices viscérales. La clinique vérifie chaque jour que l'association répétée d'un stimulus extérieur, apparemment indifférent, à un trouble fonctionnel organique, un spasme viscéral par exemple, peut permettre à ce stimulus d'engendrer ensuite, à lui seul, le trouble fonctionnel en question. C'est ainsi qu'une excitation visuelle ou auditive, même subconsciente — la vue de tel tableau, de telle tenture, le bruit de l'ascenseur ou la sonnerie du téléphone, ou même une simple association d'idées, le retour de la pensée vers telle ou telle circonstance de la vie, — peut suffire à réveiller, chez un sujet prédisposé, un spasme intestinal ou vésiculaire, une crise d'asthme dont il a déjà souffert à plusieurs reprises en présence de la même excitation. On connaît l'exemple classique de cet asthmatique, dont les crises apparaissaient lorsqu'il respirait le parfum d'une rose, et qui en fit une lorsqu'on lui présenta une rose artificielle.

Ces faits n'appartiennent pas seulement au domaine psychiatrique ; et leur importance ne doit pas être négligée dans la thérapeutique journalière. A côté des différentes méthodes psychothérapiques, ils conduisent, dans l'ordre médicamenteux, à l'emploi des substances influençant plus particulièrement les centres cérébraux : notamment les bromures, la valériane, l'opium, les barbituriques, auxquels on peut naturellement associer les antispasmodiques tels que la belladone ou la papavérine.

5. Je m'en voudrais enfin de méconnaître l'existence possible d'un *facteur constitutionnel* dont la réalité, bien souvent, s'avère. Qu'elle ait une base psychique, humorale, endocrinienne, la prédisposition aux spasmes viscéraux se montre parfois familiale et héréditaire. Les événements étiologiques marquant le début de la phase pathologique n'ont alors la valeur que de facteurs occasionnels. Cette notion limite, dans une certaine mesure, notre pouvoir thérapeutique. Elle peut permettre, en revanche, d'entrevoir dans certains cas une action prophylactique.

En pratique, d'ailleurs, parmi les différents facteurs que je viens de passer en revue et dont la liste demeure certainement incomplète, plusieurs peuvent s'associer chez un même sujet. Il appartient précisément au clinicien d'en discerner la part respective par une analyse séméiologique approfondie.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La thyroïdectomie totale dans les cardiopathies rebelles.

Depuis quelque temps, on préconise, dans certaines cardiopathies rebelles, la thyroïdectomie totale qui, en abaissant le rythme des échanges, diminuerait le travail du cœur. D.M. BERLIN (*The Journ. of the Americ. med. Assoc.*, 5 octobre 1935) apporte les résultats de cette intervention qu'il a pratiquée depuis deux ans et demi chez 90 malades atteints de cardiopathies diverses, soit à type d'asystolie congestive, soit à type d'angor pectoris Le choix des patients doit être extrêmement minutieux et il faut choisir les cas d'asystolie lentement progres sive, sans altération rénale, sans atteinte pulmonaire aiguë et en dehors de toute évolution rhumatismale. De même, en cas d'angine de poitrine, il ne faut intervenir que trois mois après la dernière attaque de coronarite Une préparation toni-cardiaque pré-opératoire est d'ailleurs indispensable de façon à faire disparaître les œdèmes et à obtenir une diurèse satisfaisante. Le traitement employé est la thyroïdectomie totale, de préférence à l'anesthésie locale, en prenant soin de respecter les nerfs récurrents dont l'atteinte bilatérale est si grave que l'auteur conseille de vérifier au laryngoscope l'intégrité du nerf du côté du lobe enlevé le premier, avant d'aborder l'autre lobe. Le lobe pyramidal et le prolongement rétrotrachéal dans la région adhérente doivent être soigneusement disséqués et excisés. A condition de respecter les parathyroïdes et de les réimplanter dans le sterno-mastoïdien en cas d'ablation accidentelle, l'auteur n'a observé aucun accident grave de tétanie. Il n'a eu aucune mortalité opératoire chez les 62 dernières malades opérées.

Après l'intervention, il faut surveiller la fonction thyroïdienne et éviter le myxœdème en administrant régulièrement au malade une légère dose d'extrait thyroïdien (0gr,016 à 0gr,032) pour maintenir le métabolisme basal aux environs de — 25 à — 30 p. 100.

Avec cette méthode, l'auteur a obtenu, sur 36 cas d'angine de poitrine, une amélioration notable dans 50 p. 100 des cas, modérée dans 17 p. 100 des cas, légère dans 14 p. 100 des cas; sur 32 cas de défaillance cardiaque, il note 38 p. 100 d'amélioration notable, 31 p. 100 d'amélioration modérée et 22 p. 100 de légère amélioration. Dans l'ensemble, il note 70 p. 100 d'amélioration plus ou moins importante chez des malades qui résistaient aux thérapeutiques usuelles et 30 p. 100 d'échecs.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ. CORBEIL.

LES TROUBLES HUMORAUX DANS LA MALADIE D'ADDISON (1)

PAR

F. RATHERY

La maladie d'Addison, sans être une affection très rare, n'est cependant pas extrêmement fréquente.

Nous avons pu, ces jours-ci, dans notre service en observer un cas et nous avons pu faire, à son sujet, une série de constatations intéressantes touchant plus spécialement ses troubles humoraux. Je voudrais, après vous avoir exposé rapidement son histoire clinique qui présenta quelques particularités intéressantes, insister sur les troubles humoraux que nous avons pu relater. A ce propos j'étudierai avec vous les acquisitions récentes et importantes touchant cette affection.

Mme M..., âgée de quarante-huit ans, est admise dans notre service le 8 mars 1935. Elle se plaint d'une fatigue générale intense, de faiblesse musculaire, à tel point que depuis la fin de janvier elle est obligée de garder le lit. Néanmoins, faisant effort sur elle-même, elle arrivait à se lever de temps en temps, mais au prix d'une lassitude extrême et de plus en plus pénible. Vers la fin de janvier, exactement le 20, elle est prise d'un frisson intense, elle ressent une asthénie extrême en même temps, qu'apparaît une poussée fébrile. La brusquerie et l'intensité de ces manifestations l'obligent à s'aliter de nouveau.

Depuis, et c'est la raison pour laquelle elle s'est décidée à entrer à l'hôpital, elle ne cesse d'avoir de la fièvre entre 38 et 40°. Elle souffre de lombalgie, ne mange pas. Elle a maigri enfin d'une façon considérable et très rapide, puisque en quelques mois, son poids est tombé de 78 kilogrammes à 65 kilogrammes.

A l'examen nous sommes frappés par deux symptômes prédominants :

Une asthénie extrême, immobilisant la malade dans son lit ; elle est là, inerte, indifférente, n'effectuant aucun mouvement, tant cela lui est pénible.

D'autre part la *pigmentation* que présente cette malade est indiscutable : la peau a un aspect sale, gris cendré dans son ensemble, avec çà et là quelques placards allongés plus sombres ; il s'agit de cicatrices pigmentées consécutives à des lésions de grattage, la malade ayant présenté tout au début de son affection un prurit violent qui persista durant une semaine. Les téguments de la face, des mains, des extrémités inférieures des avant-bras ont une pigmentation plus uniforme ; sur ce fond bronzé, on remarque un semis de petites taches arrondies, presque noires, de la taille d'une grosse tête d'épingle. Enfin, cette pigmentation s'intensifie encore au niveau des plis de flexion et des plis cutanés, plus particulièrement des régions sous-mammaires et sus-pubienne où l'épiderme est absolument noir.

Les muqueuses sont également atteintes, mais à des degrés différents : les grandes lèvres ont une teinte bronzée franche. A la face interne des joues, sur la muqueuse jugale près des commissures labiales on remarque de petites taches arrondies, brunâtres, de la dimension d'une tête d'épingle. On relève également sur la muqueuse linguale, à la partie dorsale, près des bords et au tiers moyen, deux taches ardoisées ovalaires et symétriques. Enfin, à l'union du palais osseux et membraneux, la muqueuse est ponctuée de petites taches moins nettement pigmentées mais plus étendues.

Le reste de l'examen montre :

Une tension artérielle très basse : 8-6 au Vaquez.

L'existence de gros troubles gastro-intestinaux : nous avons déjà dit que la malade ne mangeait pas. Elle est prise en outre de nausées fréquentes, sans vomissement, et présente une diarrhée glaireuse assez abondante.

Les poumons paraissent normaux, tout au moins à l'examen clinique, la gravité de l'état de la malade ne permettant pas un examen radiologique. Il n'y a aucune expectoration.

Il n'y a aucune modification des bruits cardiaques.

L'examen des urines décèle une albuminurie nette, sans présence de sucre.

La courbe thermique est très irrégulière, avec grandes oscillations atteignant 39° et même 40°.

Signalons enfin l'existence de troubles génitaux remontant à deux ans environ et se traduisant par une aménorrhée avec quelques pertes jaunâtres d'apparition plus récente.

On pratique chez cette malade toute une série d'examens dont nous reparlerons tout à l'heure ; on la soumet à divers traitements sur lesquels nous reviendrons.

L'état de la malade se maintient ainsi à peu près identique, avec toujours de l'asthénie, de la fatigue, un peu de somnolence, jusqu'au 23 mars.

(1) Leçon clinique du 2 mai 1935 recueillie par M. Roy, interne du service.

L'évolution se précipite alors et le dénouement survient d'une façon véritablement brutale.

Le 23 mars, les troubles digestifs, la diarrhée principalement, augmentent d'une façon considérable ; c'est une véritable poussée d'entérocolite muco-membraneuse. Vers 11 h. 30, précédée d'une agitation extrême, de vomissements, d'une mydriase intense, une syncope mortelle survient brusquement.

L'évolution de cette maladie a donc été particulièrement rapide et dramatique avec pourtant un minimum de symptômes.

***

Nous avons eu la possibilité de pratiquer l'*autopsie* de cette malade. Je vais vous communiquer les constatations que nous avons pu faire et qui, comme vous le verrez, vinrent confirmer le diagnostic clinique de maladie d'Addison.

A l'ouverture de la cage thoracique, on note des adhérences pleurales nombreuses, pleuro-costales, pleuro-médiastinales et diaphragmatiques. Il n'existe pas de lésions pulmonaires macroscopiquement. Le cœur est un peu gros ; on constate seulement des plaques d'athérome sur l'aorte ascendante. Le foie, les reins, la rate paraissent absolument normaux.

Par contre, l'examen des surrénales est particulièrement intéressant : elles sont nettement hypertrophiées, puisqu'au lieu du poids normal de 7 grammes, on trouve à droite 46 grammes, à gauche 14 grammes. A la coupe, on note une énorme masse blanchâtre, caséeuse, d'aspect crayeux, avec fonte purulente au centre et nodules durs à la périphérie, occupant la presque totalité de la surrénale droite. Les lésions sont moins massives à gauche. Sur ces organes prélevés, un certain nombre de coupes furent pratiquées par mon chef de laboratoire le Dr Doubrow. Voici le résultat des recherches effectuées : les deux surrénales présentent un aspect histologique sensiblement identique ; il ne reste plus rien de la structure tissulaire glandulaire normale. Toute la glande est transformée en un vaste granulome fait de très nombreux follicules giganto-cellulaires. Enchâssées çà et là, on retrouve des plages caéeuses enkystées. La coloration de Ziehl décèle quelques rares bacilles de Koch disséminés. En résumé, il s'agit de lésions caractéristiques de tuberculose fibro-caséeuse avec follicules typiques.

La rate est assez scléreuse, mais sans aucune lésion bacillaire.

Le foie est lésé histologiquement : on note une dissociation trabéculaire avec importante dégénérescence granulo-graisseuse. Il existe une surcharge très discrète en pigment ocre de quelques cellules hépatiques et çà et là on aperçoit quelques cristaux d'hémine. Mais on ne relève pas de lésions tuberculeuses.

Sur les coupes de parenchyme rénal, apparaît une congestion générale de l'organe, avec par places de petits amas de petites cellules rondes mais sans follicules giganto-cellulaires.

Les lésions histologiques de l'hypophyse sont plus intéressantes ; elles siègent surtout dans le lobe antérieur : il y a une absence à peu près complète de grandes cellules éosinophiles. D'autre part, on y révèle des signes manifestes de dégénérescence nucléaire et l'existence de quelques cellules rondes groupées en amas, sans aucune trace d'atteinte tuberculeuse. Il n'y a pas de colloïde dans le lobe intermédiaire et le lobe nerveux est d'apparence normale.

La structure des ganglions lymphatiques est modifiée ; il y a en effet disparition presque complète des centres germinatifs avec présence de nombreux follicules giganto-cellulaires.

On trouve par places, sur les coupes de corps thyroïde, d'importantes infiltrations de petites cellules rondes, rappelant l'aspect qu'on retrouve dans la maladie de Basedow.

L'examen d'un fragment d'épiderme montre une importante surcharge mélanique de la couche basale.

Signalons, pour terminer, l'apparence normale du tissu pancréatique.

Il s'agissait donc bien pour cette malade d'une maladie d'Addison, avec tuberculose des capsules surrénales et lésions associées hypophysaire et thyroïdienne.

***

Reprenons ensemble l'étude de cette affection dont l'évolution fut si rapide chez notre malade.

Quatre signes la caractérisent cliniquement :

La *mélanodermie* qui en est le maître symptôme ;

Une *asthénie profonde ;*

De l'*hypotension* ;

Des *troubles gastro-intestinaux plus ou moins importants*.

A ces manifestations majeures on peut également joindre l'existence d'*arthralgies*.

La *mélanodermie* débute en général aux régions découvertes, à la face par exemple où les taches brun sale donnent l'aspect d'un masque de grossesse ; les avant-bras, le cou, la face dorsale des mains sont également des sièges de prédilection.

Elle apparaît aussi, précocement, sur les zones cutanées normalement pigmentées : sur l'aréole du mamelon, la verge, le scrotum dont la coloration s'intensifie de façon anormale. De même, les points de frottement, les cicatrices sont très rapidement atteints. Cette mélanodermie peut être au début très discrète. On pourrait recourir alors à une irritation locale : vésicatoire, cataplasme sinapisé ou ventouse pour la faire apparaître comme l'avaient remarqué Jacquet et Trémolières. Plus tard et dans les cas les plus nets, le malade prend l'aspect d'un mulâtre ; le teint est grisâtre, paraît sale ; la pigmentation n'est pas immédiatement uniforme ; longtemps, en effet, elle est formée de *plaques diffuses* de teinte sépia ou noyer, sur lesquelles peut apparaître un pointillé de petites taches foncées donnant un aspect granité. Il y a presque toujours des régions où elle prédomine, en général les mêmes où on constate son apparition : ombilic, mamelons, plis inguinaux. Elle s'accentue aussi dans les territoires où la peau est fine, sur la ligne blanche, à la face interne des cuisses ; elle respecte ordinairement les régions palmaires et plantaires.

A la longue, la coloration devient *uniforme* sur tout le corps, pouvant même s'étendre aux phanères, cheveux, barbe et ongles. Presque toujours elle envahit les muqueuses surtout buccales, en des lieux d'élection : face interne des joues et des lèvres, face inférieure de la langue, voile du palais ; elle se présente alors sous forme de taches ardoisées comme on en rencontre dans la gueule des chiens. Les muqueuses génitales, voire même les conjonctives, peuvent présenter un aspect identique.

L'*asthénie*, le symptôme dominant le plus fréquent et souvent le plus préocce, est extrême, marquée par une lassitude physique et intellectuelle. Elle est insurmontable, le repos ne la fait pas disparaître ; le moindre effort est pénible à tel point que, redoutant toute fatigue, le malade, dans un état de prostration et d'apathie complète, ne bouge plus de son lit. Il ne parle plus, s'alimente à peine et reste dans un demi-sommeil continuel. Cette asthénie considérable se traduit de façon encore plus nette, au cours des épreuves dynamométriques ou à l'aide de l'ergographe. La courbe de fatigue s'abaisse très rapidement, quoique normale au début ; l'épuisement musculaire est rapide, le travail fourni est à peu près nul.

Dans le cas de notre malade l'épreuve ergographique fut démonstrative ; elle mit en évidence une fatigue extrêmement rapide ; les contractions lentes et assez fortes au début s'épuisaient très précocement.

L'*hypotension artérielle*, troisième symptôme, porte aussi bien sur la maxima que la minima et l'indice. On trouve des chiffres de 8 à 10, parfois même 5 ou 6 pour la maxima, 4 à 6 pour la minima. L'indiceoscillatoire est petit ; parfois même l'amplitude des oscillations est si minime que la tension artérielle est difficile à prendre; un autre caractère est l'*instabilité* de cette pression variable d'un moment à l'autre.

D'autres troubles cardio-vasculaires accompagnent cette hypotension, le pouls est rapide, petit, les bruits du cœur faibles.

Quant à la *raie blanche* classique, elle n'aurait plus actuellement la signification qu'on lui attribuait.

Les *troubles gastro-intestinaux* consistent en une anorexie plus ou moins complète, des vomissements survenant par crises, parfois incoercibles ; la constipation souvent opiniâtre au début peut faire place plus tard à une diarrhée profuse. Par crises également surviennent des douleurs lombaires localisées à l'extrémité de la douzième côte, solaires également, irradiant parfois aux épaules.

En outre, des *arthralgies* peuvent exister, s'accompagnant quelquefois d'un certain degré d'amyotrophie.

Enfin on note également chez ces malades de l'amaigrissement, de l'anémie, une hypothermie assez fréquente, une sensibilité marquée au froid.

Les règles peuvent disparaître et, dans les deux sexes, impuissance et frigidité font leur apparition.

On a signalé dans quelques cas l'existence d'une atteinte nerveuse pouvant revêtir l'allure d'une encéphalopathie addisonienne (Nobécourt et Paisseau), avec crises convulsives, myoclonies, mouvements choréiformes. Dans d'autres cas, le tableau d'une pseudo-méningite se trouve réalisé.

La marche de la maladie est progressive, sans à-coups ; la mort dans la cachexie étant la terminaison la plus fréquente au bout de un à trois ans. Parfois l'évolution sera interrompue par un accident aigu de type méningé ou plus souvent d'allure péritonitique ou cholérique, comme c'est le cas au cours de l'insuffisance surrénale aiguë du type Sergent et Bernard. La *mort subite* par syncope ou précédée d'une attaque convulsive a été signalée.

Des rémissions peuvent apparaître au cours de l'évolution prolongeant celle-ci ; parfois même l'affection paraît se stabiliser. Mais en général la durée de cette maladie n'excède pas *treize mois*, pouvant dans certaines formes se prolonger pendant trente-quatre mois.

Néanmoins il m'a été donné d'observer un cas de guérison complète ; j'ai en effet revu la malade plusieurs années après, elle présentait même un embonpoint indiscutable ; ce fait est intéressant à retenir, j'y reviendrai plus tard dans une autre clinique ; l'obésité tardive pourrait s'expliquer par une manifestation hypophysaire.

Nous avons vu les éléments permettant de poser le diagnostic de maladie d'Addison ; mentionnons que dans certains cas, assez rares d'ailleurs, Rolleston, Mayo ont observé sur des radiographies une *ombre calcifiée* supra-rénale.

Le *diagnostic* est facile ; encore ne faudra-t-il pas prendre l'asthénie pour de la myasthénie d'Erb-Goldflam. De même, on ne confondra pas une mélanodermie addisonienne avec la pigmentation de la *phtiriase*, avec ses lésions de grattage ; on a signalé dans ce cas la pigmentation possible des muqueuses, la pigmentation de la cachexie palustre, celle des intoxications arsenicales, saturnines, bismuthiques, mercurielles ; la pigmentation due au nitrate d'argent (coloration plus cyanique). Pour terminer, signalons enfin les erreurs possibles avec la coloration de la maladie de Recklinghausen, de la pellagre, du diabète bronzé, de certains cancers latents.

Après cette rapide étude clinique je voudrais maintenant vous exposer les trois points de beaucoup les plus importants de ce syndrome, et que j'ai réservés à dessein pour la fin de cette leçon, c'est-à-dire les problèmes de son *étiologie*, des troubles *humoraux constatés*, enfin de sa *thérapeutique*.

***

Dans 60 p. 100 des cas, il s'agit d'une *tuberculose* des surrénales, bilatérale le plus souvent, plus rarement unilatérale avec un minimum de signes cliniques ; la plupart du temps on trouve une caséification diffuse, les cas de surrénalite scléreuse étant par contre assez rares.

Dans 16 p. 100 des cas on aura affaire à une atrophie simple non tuberculeuse ; 47 observations en sont rapportées par Bittorf en 1903 et 1908. Simmonds en 1904 l'a rencontrée 24 fois. Kovac la signale également. Depuis 1900, on en retrouve la description de 68 cas, pour lesquels sont invoqués :

Tantôt une atrophie simple ;

Tantôt une cause inflammatoire.

En fait, l'atrophie simple, congénitale s'explique assez mal, étant donnée l'apparition assez tardive des manifestations cliniques ; l'absence congénitale de surrénale ne s'accompagne pas de maladie d'Addison.

La surrénalite scléreuse, dont Sézary fournit dans sa thèse en 1909 une étude détaillée, constitue un type assez particulier ; elle s'accompagne en effet souvent d'hyperplasie du thymus et parfois d'hyperplasie de la thyroïde avec maladie de Basedow; parfois encore d'ulcères peptiques. On s'est demandé s'il ne s'agissait pas là de lésions hypophysaires primitives, l'insuffisance d'hormone hypophysaire déterminant le type infantile corticosurrénal. Cette forme a une évolution beaucoup plus lente, la mort ne survenant parfois qu'au bout de trente-quatre mois.

Signalons encore parmi les autres causes, l'amylose dont on relève 6 cas ;

La dégénérescence graisseuse signalée par Loeper et Ollivier ;

Le cancer ;

La syphilis (Simmonds, Jacquet et Sézary).

Dans tous les cas, sachons que la tuberculose surrénale n'est pas une cause unique ; fait assez curieux, elle est rare au cours de la tuberculose pulmonaire évolutive, mais apparaît parfois quand celle-ci est guérie ; d'ailleurs il peut y avoir tuberculose surrénale sans qu'il s'agisse de maladie d'Addison.

Chez la malade qui fait l'objet de cette leçon, l'analyse des antécédents nous mit en présence d'un problème pathogénique double : cette femme mariée, mère de deux enfants bien portants, n'ayant jamais fait de fausse couche, avait présenté, quatre ans auparavant, une pleurésie gauche séro-fibrineuse sans aucune autre manifestation ; deux ans plus tard, elle contracte une angine tenace, avec Bordet-Wasermann positif dans le sang ; après trois séries de novar intraveineux, la sérologie s'avère négative. Dans notre service, le Bordet-Wassermann est pratiqué : il est faiblement positif ainsi que les réactions de Kahn et de Calmette-Massol.

On pourrait donc logiquement envisager une double atteinte tuberculeuse et syphilitique, et pourtant anatomo-pathologiquement il s'agissait uniquement de tuberculose sans aucune autre lésion.

***

L'étude des troubles humoraux, que je voudrais développer maintenant, a été très poussée dans ces dernières années dans la maladie d'Addison. Voyons d'abord ce qu'on retrouve ordinairement ; nous comparerons ensuite ces données avec les constatations que nous avons pu faire chez notre malade.

Le *métabolisme basal* est abaissé de 10 à 20 p. 100;

pour certains auteurs (Mayo), ce serait un indice important. Dans le *sang*, on relève un certain degré d'anémie avec hyperleucocytose légère. Maranon signale la *baisse de la réserve alcaline* et des phénomènes d'acidose. Harrop, Soffer, Ellsworth et Trescher ont observé une augmentation de l'azote non protéique. Il existe également une *hypoglycémie nette ;* l'hyperglycémie provoquée est anormalement basse ; Maranon a montré l'*extrême sensibilité* des addisoniens à l'*insuline*. L'*hypochlorémie* a intéressé à plus d'un titre de nombreux auteurs : Baumann et Kurland, Loeb, Atchley, Benedict, J. Harrop, Soffer, Zweemer et Sullivan, Gutman et Zillson, Maranon et Jimena, Soddu, Marine ont constaté expérimentalement chez des animaux surrénalectomisés, une baisse du chlore, une diminution encore plus marquée du sodium et par contre une augmentation considérable du potassium. De telles données ainsi que la modification du rapport Na/K ont été retrouvées également chez des addisoniens et ont été le point de départ d'une thérapeutique intéressante sur laquelle nous reviendrons. Pour Harrop et ses collaborateurs, l'aggravation des signes chez les addisoniens par suppression du sel du régime se produisait d'une façon tellement sûre et nette, qu'on pourrait la considérer comme un test diagnostique dans les cas douteux.

Pour Maranon, ce déséquilibre du sodium-potassium provoqué par l'insuffisance surrénale paraît bien être la cause principale de l'énorme déshydratation qui intervient ensuite dans la genèse des accidents graves de la maladie, notamment dans l'apparition de l'acidose si fréquente à la phase finale.

Le métabolisme du *soufre* est profondément troublé : Lœper, Decourt et Garcin ont constaté l'augmentation du soufre total : 0,20, et 0,30 au lieu de 0,07-0,08 (chiffre normal). Cette modification du soufre total est importante ; on sait en effet que la surrénale fixe normalement le soufre ; elle a une fonction thiopexique ; que d'autre part elle renferme la plus grande quantité de glutathion (tripeptide : cystéine, acide glutamique et glycocolle).

Si on dose la cystéine et le glutathion dans le sang, il existe surtout dans les globules rouges ; il paraît très fixe ; certains auteurs ont noté cependant un abaissement du glutathion dans le sang ; il s'agit là de recherches très délicates, car les techniques de dosage du glutathion sont aujourd'hui très discutées par certains biologistes.

On a donné le chiffre de 6, 8 et 10 milligrammes au lieu de taux normaux de 18 à 25 milligrammes. On sait enfin que le pigment de la maladie d'Addison contient du soufre. Il y aurait un apport accru de chromagène renfermant du soufre au niveau de la peau par suite de l'insuffisance surrénale.

Je ne veux pas davantage insister aujourd'hui sur cette question très importante de la pathogénie de la mélanodermie chez les addisoniens ; l'évolution particulièrement rapide de l'affection chez notre malade ne nous a pas permis de doser le soufre chez elle. Nous insisterons plutôt sur les autres modifications humorales que nous avons pu étudier.

Voyons les résultats de ces différents *examens humoraux* :

L'*interférométrie* a répondu d'une façon absolument négative aussi bien pour la surrénale et l'ovaire que pour l'hypophyse et la thyroïde. On voit donc la confiance très relative qu'on doit accorder à cette méthode.

La *numération* globulaire avec établissement de la formule donne les chiffres suivants : 3 900 000 globules rouges avec 85 p. 100 d'hémoglobine, 54 polynucléaires ;

3 éosinophiles ;

4 grands mononucléaires ;

39 moyens mononucléaires.

Il existe donc une anémie légère avec mononucléose relative ; tout ceci est de peu d'intérêt.

La résistance globulaire du sang total de 4,4-3,4, du sang déplasmatisé 4,4-3,2 est absolument normale.

L'*urée* sanguine s'est élevée de façon considérable, puisqu'elle passe successivement par les chiffres de 0,94 et de 1,90. L'azote polypeptidique à 0,11 est moyennement élevé.

Pourtant, comme l'autopsie nous l'a montré de telles modifications ne s'expliquent nullement par l'état du rein.

Pour les albumines du sang, on trouve à la réfractométrie le chiffre de 76,3, par dosage 72. Le taux de la sérine est de 29,2, celui de la globuline de 42,8. Le rapport sérine globuline est 0,685. Il est donc inversé par augmentation nette de la globuline.

La *tension superficielle* dynamique est à 59, statique à 53.

Le *cholestérol*, bas au début : 0,99, se relève ensuite, atteignant le chiffre de 1,50. C'est un fait intéressant, étant donné le rôle possible de la surrénale dans le métabolisme du cholestérol.

Il existe une *acidose* nette mais relativement bien compensée, puisque la réserve alcaline est de 41,3 et que le *p*H est à 7,34.

Il y a une très nette *diminution du chlore plasmatique* : 3,07, et du chlore globulaire : 1,49.

Les chiffres des *glycémies* successives ontété de 0,76 ; 0,47 ; 0,81 ; 0,88 et 0,94. Par conséquent *glycémie* basse et parfois même très basse. Cela peut s'expliquer par l'absence de sécrétion adrénalinique avec comme conséquence la prépondérance insulinique. On note à côté d'un sucre libre bas à 0,47, une forte élévation du *sucre protéidique à* 2,43 paraissant en rapport avec un trouble du métabolisme.

Les *épreuves d'hyperglycémie provoquée* ont mis en évidence un fait curieux anormal même et qui ne s'explique pas. En effet, la première épreuve, faite le 11, donne les chiffres suivants :

0,81 à jeun ;

1,52 et 1,62 une heure et deux heures après l'absorption de glucose (50 grammes).

Le 21, 0,94 à jeun.

Et 1,47 et 1,81 dans les mêmes conditions que précédemment.

Par conséquent il existe dans les deux cas une teneur en sucre plus durable que normalement.

Dans l'insuffisance surrénale, les effets de l'insuline étant prépondérants du fait du défaut de sécrétion d'adrénaline, la réponse à l'hyperglycémie provoquée eût dû être *faible* d'une part et de *courte* durée. C'est juste le contraire que nous observons.

Même anomalie également après l'injection d'extrait cortico-surrénal, la glycémie ayant répondu par un abaissement assez net de son taux :

0,88 à jeun ;

et 0,75-3/4 deux heures après l'injection d'hormone cortico-surrénale.

***

Je voudrais maintenant aborder le dernier point de cette leçon, c'est-à-dire la question du *traitement*. Nous allons voir quelles modifications sont survenues dans la conception des méthodes thérapeutiques.

Physiologiquement, on sait que la vie n'est pas possible chez des animaux surrénalectomisés.

Anatomiquement, vous n'ignorez pas que la glande est formée de deux substances : corticale et médullaire. On admettait autrefois qu'à la médullaire était dévolue la fonction adrénalinique tandis qu'on reconnaissait à la corticale une richesse considérable en lipoïdes permettant ainsi la résistance aux infections, aux intoxications, à la fatigue. On sait aujourd'hui que l'adrénaline n'est pas seulement sécrétée par la médullaire, mais qu'il existe dans la corticale des adrénalinogènes se transformant ultérieurement dans la médullaire en adrénaline, fait sur lequel a insisté Abelous.

La corticale est, d'autre part, la partie *glandulaire* probablement la plus importante ; elle sécrète en effet une *hormone* particulière : l'hormone corticale. Hartmann, Swingle et Piffner l'isolèrent simultanément en 1929 ; ils constatent que l'injection d'extrait cortical à des animaux surrénalectomisés permet une survie beaucoup plus longue que chez ceux à qui on ne fait pas d'injection. Un gros écueil de la préparation de cet extrait est l'énorme quantité de glande fraîche nécessaire à sa préparation, environ 5 kilogrammes pour 100 centimètres cubes d'extrait. Or il faut un centimètre cube d'extrait actif par kilogramme d'animal, ce qui équivaut à peu près à 30 grammes de corticale. L'action de cet extrait se manifeste sur la réserve alcaline qui augmente, l'azote non protéique qui diminue. En outre, l'hormone augmente le pouvoir fixateur vis-à-vis du NaCl et de l'eau. Le chlore remonte ; il en est de même pour le sucre. Le métabolisme basal, en dehors même de toute action thyroïdienne (en l'absence même de thyroïde), est heureusement influencé. Enfin la résistance aux infections se trouverait accrue, ainsi que l'avaient constaté Perler et Gotteman.

On administrera cet extrait cortical par voie intraveineuse, tout au moins au début, à la dose de 2 à 5 centimètres cubes d'extrait chaque jour. Mais ce n'est pas là une règle absolue, et il faut adapter le traitement à la gravité des cas rencontrés. Dans les formes accusées, on fera un véritable traitement d'attaque : 50 centimètres cubes le premier jour, puis 20 centimètres cubes les jours suivants jusqu'à amélioration ; on procédera par tâtonnements en fractionnant les doses, 5 centimètres cubes environ chaque fois ; dans les cas moyens on injectera quotidiennement 10 centimètres cubes. Une fois un résultat appréciable obtenu, on continuera le traitement par des injections intramusculaires quotidiennes de 5 centimètres cubes d'extrait.

En fait, autant d'auteurs, autant de modes thérapeutiques, l'accord n'est pas en effet absolu sur ce point. Ainsi Lisser et Taylor prescrivent chaque jour de 2 à 5 centimètres cubes d'extrait cortical. René Bénard et Thoyer procèdent par petites doses (63 grammes d'extrait en soixante-dix jours).

Zincov, Zillessen, Rowntree au contraire font jusqu'à 60 centimètres cubes par voie intraveineuse pendant trois jours, arrêtent pendant cinq à six semaines, puis reprennent à la dose de 2 centimètres cubes quotidiennement. Le gros écueil de cette thérapeutique est son *prix de re-*

vient, dans bien des cas *prohibitif* ; Lisser, Taylor et Leet estiment que la quantité d'hormone nécessaire pour soigner un addisonien coûterait plus de 8 000 à 20 000 francs par an. Or si on suspend les injections, les rechutes sont fréquentes. Cantor et John Scott ont provoqué en dix mois 11 fois une reprise évolutive après arrêt du traitement ; l'amélioration réapparaissait constamment, quoiqu'on ait affirmé le contraire, dès la reprise des injections d'extrait. Néanmoins certains auteurs, en particulier Zillessen et Rowntree ayant traité un addisonien avec des doses énormes (4 800 unités chien), obtinrent une amélioration très transitoire, puisque le malade succomba assez rapidement avec une grande déshydratation. Maranon plus récemment encore reconnut que la cure hormonale est loin d'être toujours merveilleuse ; nous verrons plus loin la thérapeutique qu'il propose.

Pour remédier à la cherté du produit on peut, comme Jouve et Béclère l'ont préconisé il y a déjà longtemps, utiliser l'ingestion de glandes fraîches, 25 grammes par jour, mais il faut tenir compte de l'intolérance de certains malades. Reinhardt, Draitrijew et Currie ayant publié des cas traités avec succès par greffe surrénale chez des addisoniens, homoplastiques pour le premier, hétéroplastiques pour les autres, Desmarest et Monier-Vinard tentèrent, mais sans résultat, la même intervention.

C'est alors que, après la découverte de Baumann et Kurland, on eut recours à la thérapeutique par le *sel*. Les résultats paraissent assez encourageants ; Marine et Baumann, Zweimer ont pu faire vivre quinze à dix-huit jours des animaux privés de surrénales en leur injectant pour tout traitement 50 centimètres cubes de sérum salin chaque jour. Loeb publie ses premières constatations favorables chez des addisoniens : il prescrivait chaque jour de 10 à 20 grammes de sel commun. Atchley, Hutman et Jillson confirment ces résultats et remarquent l'influence du sel sur l'asthénie et les nausées. Les observations se multiplient. Harrop, Wenstein, Howel et Seers, Maranon et Jimena apportent leur contribution. Il semble bien d'ailleurs que c'est le sodium et non le chlore qui est l'élément essentiel, puisqu'on obtient des résultats identiques en administrant de l'acétate de soude au lieu de chlorure. Cette action du sodium se traduit immédiatement par l'amélioration des signes fonctionnels, par l'augmentation du sodium et du chlore dans le plasma, par la diminution du potassium avec retour à la normale du rapport Na/K.

Maranon, pensant que l'opothérapie corticale servait à fixer le sodium, faisait alterner celle-ci avec des doses de sel ; il est arrivé à cette conclusion que le sel restait efficace même s'il était administré isolément. Aussi préconisa-t-il l'emploi du traitement salin dans les cas peu graves, dans le but d'économiser l'hormone corticale ; il restreint alors son emploi pour les moments difficiles (acidose, infections par exemple). Ce traitement, bien toléré en général, peut s'accompagner parfois de quelques troubles gastriques. Aussi, pour les éviter, on prescrira par exemple des doses quotidiennes de 9^{gr},50 puis de 7^{gr},50 par jour à prendre avec du lait ou bien avec du bicarbonate de soude. Harrop conseille son emploi : 50 à 90 grammes avec de l'huile de semence de coton *per os*. Enfin, comme le fait remarquer Maranon, contrairement à la théorie de Gerson, le traitement hypersalin ne semble pas aggraver la lésion tuberculeuse, qui est généralement la cause de cette maladie.

Avant de terminer, je rappellerai les bons effets du chlorhydrate de cystéine, corps présentant beaucoup d'analogie avec le glutathion. On se sert de solution dont la teneur est de 10 centigrammes de produit pour 1 centimètre cube d'eau distillée et ramenée au moment de l'emploi à un *p*H voisin de 7,5. On pratiquera une injection quotidienne pendant un mois ; on interrompra quinze jours pour recommencer ensuite.

***

Chez notre malade, la thérapeutique instituée fut la suivante : deux fois, 20 gouttes d'adrénaline *per os* ; une injection quotidienne d'une ampoule d'extrait cortico-surrénal, un goutte à goutte de sérum glucosé hypertonique.

Un traitement antisyphilitique fut envisagé, puis repoussé à cause de la forte azotémie constatée. Rien ne parut agir ; peut-être les doses d'extrait ne furent-elles pas suffisantes, peut-être l'extrait n'était pas assez actif ? Rappelons également que l'allure de la maladie fut particulièrement foudroyante.

Je voudrais terminer cette leçon en attirant votre attention sur deux points : l'analogie entre l'insuline comme méthode thérapeutique et l'extrait cortical, avec pourtant pour celui-ci une action moins bien connue et infiniment moins énergique ; l'influence du traitement surtout quand la tuberculose n'est pas en jeu.

Devant l'action de l'opothérapie peut-on parler de suppléance, intervient-elle dans ces cas comme un excitant destiné à réveiller un parenchyme glandulaire plus ou moins endormi ? Ce ne sont que des hypothèses ; pourtant des observations de guérison prolongée ont été rapportées ; peut-être, dans ces cas, serait-on autorisé à essayer un traitement qui ne serait pas alors de longue durée.

LE TRAITEMENT DES SYNDROMES POST-ENCÉPHALITIQUES PAR L'ATROPINE A HAUTES DOSES

PAR

Ed. BENHAMOU, R. FOURÈS et CIXOUS

Le traitement des syndromes post-encéphalitiques par l'atropine, conseillé il y a plus de quatorze ans par Radovici et Nicolesco (1), a connu un regain d'actualité et d'intérêt depuis les travaux de Kleeman (2), Rœmer (3), Stemplinger (4), Marinesco (5). C'est qu'à la notion de l'atropine à doses modérées, anciennement employée, s'est substituée celle de l'atropine à doses élevées, et qu'à partir de ce moment les résultats favorables ont été généralement confirmés. Cependant, il importe, si l'on veut vulgariser une thérapeutique qui mérite de rester classique, de bien préciser les indications de la médication atropinique, et de les envisager suivant qu'on se trouve en présence de mouvements involontaires post-encéphalitiques de plus ou moins grande amplitude, ou de syndromes parkinsoniens proprement dits à prédominance de rigidité ou de tremblement ; il importe aussi de savoir conduire la cure d'atropine avec des méthodes qui diffèrent dans ces deux catégories de faits en tenant compte de leurs avantages et de leurs inconvénients. Nous étudierons donc successivement :

1° *La médication atropinique dans les mouvements involontaires post-encéphalitiques* (myoclonies, spasmes de torsion, torticolis spasmodique, syndromes choréo-athétosiques, crises oculogyres) ;

2° *La médication atropinique dans les syndromes parkinsoniens proprement dits ;*

3° *La conduite de la cure ;*

4° *Les avantages et les inconvénients de la médication.*

I. *La médication atropinique dans les mouvements involontaires post-encéphalitiques.*

— C'est certainement dans les mouvements involontaires post-encéphalitiques de plus ou moins grande amplitude que la médication atropinique trouve sa meilleure indication. Déjà Marinesco et Façon (6) avaient insisté sur les résultats remarquables qu'ils avaient obtenus dans les cas de *spasmes de torsion* et les avaient opposés aux résultats un peu moins brillants qu'on observait dans les syndromes de rigidité et de tremblements. Nous-même (7) avons pu faire la même remarque dans une communication à la Société de médecine d'Alger, à propos d'un cas particulièrement grave de *torticolis spasmodique avec spasmes de torsion*, étendus à toute la moitié du corps.

Mme Y..., âgée de quarante ans, présente, deux mois et demi après une mastoïdite grave consécutive à une otite, et opérée à deux reprises (Dr Solacroup), *des clonies rythmées des muscles de la moitié gauche du cou*, clonies qui s'accentuent peu à peu, deviennent de plus en plus pénibles, qui présentent cependant des périodes d'accalmie relative, et qui disparaissent pendant le sommeil. Ces clonies persistant, et en raison de signes labyrinthiques, une labyrinthectomie est pratiquée (Dr Solacroup) ; une exploration de la loge cérébelleuse faite un peu plus tard (professeur Costantini et Dr Solacroup) ne montre pas de collection purulente. Un écoulement intermittent de liquide céphalo-rachidien persiste, sans relation évidente avec les clonies, dont l'intensité subit des variations. Pendant ce temps, on injecte chaque jour de la septicémine par voie intraveineuse. Mais bientôt les clonies reprennent avec une acuité plus grande ; elles s'étendent à l'épaule correspondante et ne laissent plus aucun repos à la malade, dont le moral est particulièrement affecté. Une inclinaison progressive de la tête avec rotation du cou à gauche accompagne les clonies. La malade se rend alors à Paris, où l'on élimine toute relation entre l'état actuel de l'oreille et le *syndrome de torticolis spasmodique avec spasme de torsion* (Dr Hautant). On envisage la possibilité d'une intervention sur les racines cervicales devant l'aggravation des symptômes cloniques et du torticolis, soit immédiatement après l'asepsie de la plaie mastoïdienne, soit plus tard, après cessation de l'écoulement du liquide céphalo-rachidien. La malade revient alors à Alger, où nous la revoyons dans un état véritablement lamentable : le torticolis s'est accentué au point que tout effort de redressement est devenu impossible, que le regard de face ne peut s'effectuer. Les clonies ont pris une plus grande amplitude ; la malade est en outre secouée de mouvements violents qui la projettent avec force, et toujours à gauche, hors du fauteuil où on l'assoit, hors du lit où on la couche. On est obligé de procéder à sa toilette, et l'alimentation n'est possible qu'à l'aide de subterfuges ; la gravité de la situation se

(1) RADOVICI et NICOLESCO, L'action de l'atropine sur les mouvements involontaires de l'encéphalite épidémique (*La Presse médicale*, 29 janvier 1921, p. 83). — L'action de l'atropine sur l'hypertonie post-encéphalitique (*La Presse médicale*, 29 avril 1925, p. 555).

(2) KLEEMAN, Mitteilungen zur Therapie der chron. Encephalitis (*Deutsch z. Nervenhlk.*, 111, 1929).

(3) RŒMER, Zur Atropinbehandlung der Enceph. Folgezustande (*Munch. med. Wochens.*, 1930, n° 50, p. 2156).

(4) STEMPLINGER, Zur Therapie des post-encephal. Parkinsonismus (*Münch med. Woch.*, 1930, n° 45, p. 1926).

(5) MARINESCO et FAÇON, Le traitement des troubles post-encéphalitiques par l'atropine à hautes doses (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 4 avril 1933).

(6) MARINESCO et FAÇON, Nouvelles contributions au traitement de troubles post-encéphalitiques par l'atropine à hautes doses (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 23 mars 1934).

(7) ED. BENHAMOU, R. FOURÈS et LANTERNEAU, Traitement des syndromes post-encéphalitiques par l'atropine à haute dose (*Soc. de méd. d'Alger*, 15 mars 1935).

double d'une dépression et d'une anxiété continuelles. *Contre ce torticolis spasmodique avec spasmes de torsion,* tour à tour, le gardénal, la génoscopolamine, le sédol, le datura, sont essayés sans résultat, bien que les doses employées aient été souvent très élevées. C'est alors qu'à la date du 29 octobre 1934, nous commençons le traitement par l'atropine : nous injectons par la voie sous-cutanée un quart de milligramme le matin, un quart de milligramme le soir. Au bout de trois jours, les mouvements ont une amplitude moins grande et sont moins violents ; il y a un mieux certain. Nous augmentons alors d'un quart de milligramme, puis encore d'un quart de milligramme ; et en dix jours nous atteignons la dose de 1 milligramme un quart par la voie sous-cutanée. L'amélioration est évidente, les spasmes de torsion de moins en moins étendus, et plus rares. Nous augmentons encore la dose pour atteindre *successivement 1 milligramme et demi ; 1 milligramme trois quarts, puis 2 milligrammes en trois fois. Nous remplaçons bientôt une des injections sous-cutanées par des granules de même dose,* et enfin nous restons définitivement à la dose quotidienne de 1 milligramme et demi. Sans augmenter cette dose, la malade voit disparaître définitivement ses clonies ; et insensiblement le torticolis spasmodique cède chaque jour un peu. *Au bout d'un an de traitement ininterrompu,* le bilan est le suivant : le torticolis a presque totalement disparu, la malade peut faire sa toilette avec son bras gauche, peut retourner sa tête en arrière ou la plier en avant ; elle a repris une existence normale, sociale, dirige sa maison ; son état général est excellent et son poids a augmenté de 10 kilos. L'équilibre semble maintenant parfait avec un demi-milligramme le matin en injection sous-cutanée, un demi milligramme à midi et un quart de milligramme le soir, ces deux dernières doses étant généralement prises sous forme de pilules. A noter que nous sommes dans un milieu médical et que la malade, parfaitement observée, n'a jamais présenté de tachycardie véritable ; rarement il lui est arrivé d'avoir, et seulement transitoirement, un pouls à 108. La sécheresse de la bouche a été très inconstante et n'a jamais gêné la malade. Pas de troubles gastro-intestinaux. Enfin le réflexe oculo-cardiaque a toujours été fortement positif. Il n'a pas semblé, au cours du traitement, que le dépassement des doses d'atropine donnât une sensation d'amélioration ou de progrès plus rapides.

Plus récemment, dans un *syndrome choréo-athétosique,* persistant sans rémission depuis neuf mois, nous avons enregistré la même amélioration rapide, le même succès impressionnant. Voici, résumée, cette observation :

Mlle Ch... Aïcha, âgée de quinze ans, entre à l'hôpital pour un syndrome choréo-athétosique qui a débuté il y a neuf mois. Elle a été prise en quelques jours, après une période de fatigue et sans angine, de mouvements choréiques des membres supérieurs et de la face ainsi que des membres inférieurs. Ces mouvements continuels et de moyenne amplitude lui font casser les objets qu'elle veut porter ; en même temps des troubles de l'attention, de la mémoire, de l'affectivité frappent son entourage. Les mouvements s'atténuent légèrement au niveau des membres inférieurs, mais persistent au niveau des membres supérieurs et de la face et nécessitent son hospitalisation. A son entrée, salle Maillot, on est frappé par de petits mouvements incessants des mains, des doigts, des lèvres. Pas de signes neurologiques en dehors de ces troubles moteurs. Rien au cœur. Le réflexe oculo-cardiaque est fortement positif. Différents traitements sont d'abord essayés, en particulier la médication arsenicale intensive et les sédatifs nervins, sans résultat. C'est alors que nous commençons le traitement atropinique et que nous élevons les doses, *toujours par la voie sous-cutanée, jusqu'à 2 milligrammes répartis en trois fois.* L'amélioration est rapide. Déjà au bout d'une dizaine de jours, avec des doses qui variaient entre 1 milligramme et 1 milligramme et demi, la sédation est remarquable. Au bout d'un mois, tout mouvement avait disparu, tandis que le psychisme redevenait normal. Actuellement, avec la dose de 1 milligramme nous maintenons une guérison clinique qui semble parfaite, en même temps que l'état général s'améliore chaque jour.

En dehors de l'action de l'atropine sur le *torticolis spasmodique,* les *spasmes de torsion,* les *syndromes choréo-athétosiques,* et qui peut aller jusqu'à la guérison apparente, comme dans nos deux observations, la plupart des auteurs insistent sur les améliorations qu'ils ont obtenues dans les *myoclonies* (Radovici), dans les *tics de salutation* (Marinesco), dans les *dyskinésies de la marche.* Schenk (1), Fleck (2) ont insisté sur la disparition des *crises oculogyres,* des *blépharospasmes,* encore que Marinesco fasse des réserves sur les *déviations des yeux,* les *spasmes oculogyres, beaucoup plus résistants à l'influence de l'atropine.* Nous-même avons observé une *hémiclonie diaphragmatique post-encéphalitique* qui a obéi à l'action de l'atropine. Radovici et Schachter (3), dans un article récent, ont insisté à nouveau sur l'action remarquable de l'atropine sur les spasmes, sur le hoquet, et en général *sur tous les troubles moteurs post-encéphalitiques.* Pour eux, *le diagnostic différentiel d'un trouble moteur peut tirer parti de l'influence favorable que l'atropine exerce toujours sur un syndrome de nature encéphalitique.*

II. La médication atropinique dans les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques. — *Dans les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques à prédominance de rigidité,* l'atropine à doses élevées trouve aussi une indication de premier plan. A la vérité, le bénéfice de la médication n'est apparu évident qu'à partir du jour où les travaux de Rœmer, de Kleeman nous ont appris à manier les hautes doses. Rœmer, Stemplinger, Schenk, ont rapporté de nombreuses observations d'amélioration ou de guérison apparente, en employant des doses variant de 15 à 30 milligrammes. Duthoit et Sence (4), tout récem-

(1) Schenk, Le traitement atropinique des états post-encéphalitiques (*Münch. med. Woch.*, 1931, n° 28, p. 1177).

(2) Fleck, Les progrès dans le traitement des états post-encéphalitiques (*Fortschr. Ther.*, Année 6, p. 616).

(3) Radovici et Schachter, Le traitement atropinique des états parkinsoniens (*La Semaine des hôp. de Paris*, 1934, p. 627).

(4) Duthoit et Sence, Traitement des états parkinsoniens

ment, à la Réunion médico-chirurgicale de Lille, ont publié trois observations concluantes, où l'amélioration se produisit au bout de trente à quarante-cinq jours, avec des doses de 12 à 25 milligrammes. Nous-même, sans atteindre les doses des auteurs précédents, avons vu dans deux observations la rigidité s'atténuer assez rapidement.

Dans notre première observation, il s'agissait d'une femme de cinquante ans, atteinte depuis cinq ans d'un syndrome parkinsonien à type de rigidité : tous les médicaments avaient été essayés sans résultat : scopolamine, hyoscine, datura. Dès que nous dépassâmes la dose de 2 milligrammes par jour *en injections sous-cutanées*, l'amélioration devint évidente, et en restant à des doses qui ne dépassèrent pas 3 milligrammes, la malade, qui se mouvait difficilement, put vaquer de nouveau aux soins de son ménage et reprendre une existence relativement active.

Dans une seconde observation, un homme de trente ans présente depuis deux ans une rigidité post-encéphalitique qui en fait un véritable infirme. A la dose de 8 milligrammes d'atropine par jour *pris par la voie buccale*, toute raideur disparaît, en même temps que disparaît aussi une *sialorrhée* particulièrement pénible pour le malade, et que l'état général se transforme rapidement.

En même temps que s'atténue la *rigidité*, on voit aussi, sous l'influence de l'atropine, s'améliorer et même disparaître les *phénomènes de rétropulsion*, la *tendance à tomber*, les *difficultés de la marche*.

Dans les syndromes parkinsoniens à prédominance de tremblement, l'atropine est certainement moins efficace et *les échecs ne sont pas rares*. Cependant, ici encore, lorsqu'on a recours à l'atropine à hautes doses, on arrive à améliorer incontestablement *les tremblements*, et parfois à les faire disparaître (Rœmer, Schenk). Marinesco dans une statistique de 51 cas dit que chez 23 malades il a observé la disparition complète du tremblement.

Récemment, nous avons suivi à l'hôpital de Mustapha un homme âgé de cinquante-trois ans qui dut renoncer à son métier de facteur en raison d'un syndrome de tremblement post-encéphalitique, empêchant tout travail actif. En élevant progressivement les doses d'atropine jusqu'à dépasser 4 milligrammes et en employant tour à tour la *voie sous-cutanée* et la *voie intraveineuse*, nous vîmes progressivement disparaître le tremblement. Peut-être nous avons dû ce succès à l'emploi systématique de la voie sous-cutanée ou intraveineuse. Mais nous n'avons pas continué de suivre le malade ; et la plupart des observations publiées montrent la nécessité de recourir à des doses de 15 à 35 milligrammes d'atropine par la voie buccale pour obtenir la disparition des tremblements.

Dans les syndromes post-encéphalitiques où sont associés la rigidité et le tremblement, dans les parkinsonismes sévères, l'amélioration est encore fréquente si l'on emploi l'atropine à très haute dose, *surtout si les malades sont jeunes, si le début des accidents n'est pas trop éloigné ;* et même ces restrictions ne sauraient avoir une valeur absolue. Duthoit (*loco citato*) a rapporté l'histoire d'une grabataire atteinte d'une maladie de Parkinson post-encéphalitique depuis treize ans et qui, après quarante jours de traitement, avec des doses allant de 12 à 25 milligrammes, put se lever et se suffire à elle-même. Marinesco a noté que chez deux de ses malades la parole, qui était inintelligible, était devenue quasi normale. Rœmer dit que même dans les Parkinson non-encéphalitiques, dans la paralysie agitante, dont il a suivi 20 cas, il a obtenu des résultats très appréciables. L'amélioration s'exerce non seulement sur les troubles moteurs, mais encore, comme dans notre observation, sur les troubles sécrétoires (salivation) et même sur les troubles du caractère.

III. **La conduite de la cure.** — Comme on a pu le voir, alors que les doses relativement modérées d'atropine ont souvent raison des mouvements post-encéphalitiques de grande amplitude, seules les doses déjà élevées ont une action vraiment efficace sur la rigidité, seules les doses très élevées peuvent amener la sédation des tremblements. C'est dire que la cure atropinique variera dans ces différentes circonstances.

1° *Dans le traitement des mouvements involontaires post-encéphalitiques*, le mieux est de *commencer par une injection sous-cutanée d'un quart de milligramme qu'on répète une seconde fois, puis une troisième fois, dans la journée. A partir du troisième jour on augmente chaque jour d'un quart de milligramme la dose d'une des injections. Et lorsque l'on a atteint la dose optima, celle qui atténue ou fait déjà disparaître le syndrome excito-moteur et qui varie généralement entre 1 milligramme et demi et 3 milligrammes, on remplace les injections de midi et du soir par les pilules de sulfate d'atropine dosées au quart de milligramme*, en essayant de ne faire qu'une seule injection sous-cutanée d'un demi-milligramme au début de la journée. *L'atropine est toujours plus active par la voie sous-cutanée que la voie orale*, et s'il est classique de dire que *2 milligrammes d'atropine par la voie sous-cutanée équivalent à 3 milligrammes*

post-encéphalitiques par l'atropine à hautes doses (*Réunion méd.-chir. des hôp. de Lille*, 22 janvier 1934).

pris par la bouche, nous avons retiré l'impression que pratiquement l'injection sous-cutanée semblait plus active encore et qu'il valait toujours mieux commencer par elle. Pette (1), d'ailleurs, a beaucoup insisté sur l'importance de la voie sous-cutanée. Quant aux pilules, elles ont l'avantage, dans un traitement ambulatoire, moins bien surveillé, de mettre *plus facilement à l'abri des erreurs pharmaceutiques et aussi des intoxications involontaires.* Ainsi avec l'association : injections sous-cutanées et pilules, la dose optima étant préalablement fixée par les seules injections sous-cutanées, on obtient généralement *avec des doses ne dépassant guère 4 milligrammes, une action efficace sur la plupart des syndromes moteurs post-encéphalitiques de grande amplitude.* Pour renforcer cette action, Radovici associe à l'atropine le chlorydrate d'hyoscine aux mêmes doses :

Sulfate d'atropine...............	0,01 à 0,02.
Chorhydrate d'hyoscine..........	0,01 à 0,02.
Eau distillée....................	150 cc.

Commencer par un quart de cuiller à café 2 fois par jour, puis arriver à 3, 6 et même *12 cuillers à café, c'est-à-dire 4 milligrammes d'atropine*, — la moyenne étant de 3 à 6 cuillers à café par jour.

2° *Dans le traitement des syndromes de rigidité et de tremblement des grands syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques*, le mieux est d'*avoir recours à la formule et à la méthode de Rœmer.* On prescrit la solution suivante :

Sulfate d'atropine	$0^{gr},50$.
Eau distillée..........	100 centimètres cubes.

(Chaque goutte = un quart de milligramme.)

On commence par trois gouttes par jour; puis *on augmente chaque jour d'une à deux gouttes* suivant l'état du malade, les doses étant toujours réparties en trois fractions, le matin avant le petit déjeuner, à midi et le soir. On atteint à un certain moment la dose optima, celle au delà de laquelle l'amélioration ne progresse plus. *Et cette dose dans un quart des cas peut osciller autour de $3^{mg},5$ à 4 milligrammes d'atropine et demande un mois environ pour être atteinte.* On reste alors à cette dose pendant sept à huit jours ; puis on essaye de diminuer goutte à goutte cette dose pour arriver par tâtonnement à la dose minima efficace, laquelle devient une *dose d'entretien.* Mais s'il est des malades pour lesquels ces doses modérées peuvent suffire, *chez la plupart des autres il faut atteindre 10, 15, 20, 30, 35 milligrammes pour avoir une amélioration certaine.* C'est dire qu'*il faut généralement trois mois en moyenne pour atteindre la dose d'atropine utile et nécessaire, l'essentiel étant de progresser toujours très lentement à raison d'une à deux gouttes par jour.*

Mais il est indispensable de *n'instituer ce traitement atropinique intensif que dans une maison de santé ou dans un hôpital, le malade restant au lit et sous surveillance constante et attentive du médecin.* Stemplinger met au lit ses malades d'emblée, dès le début du traitement. Rœmer pense qu'on peut les laisser, pendant le premier mois, et jusqu'à la dose de 4 milligrammes environ d'atropine, suivre un traitement ambulatoire, et *ne commencer qu'à partir de ce moment le traitement en clinique ou à l'hôpital, ce qui permet d'obtenir généralement, au bout d'un mois et demi à deux mois de séjour, la mise au point du traitement.* Que si, au cours de ce traitement, les malades accusent certains malaises, *on peut arrêter la progression, on peut diminuer de quelques quarts de milligramme la dose d'atropine, mais on ne doit jamais cesser complètement les prises de médicament. Et la dose optima étant enfin fixée, on peut la continuer des mois et même des années.*

IV. **Les avantages et les inconvénients.** — Les *avantages* de la méthode sont considérables. Il y a d'abord le soulagement, l'*amélioration et même la guérison de troubles moteurs pénibles* qui affectaient le moral des malades et qu'aucune des médications connues jusqu'à ce jour (scopolamine, hyoscine, datura) n'avaient améliorés aussi efficacement. Mais de plus, des malades, infirmes depuis longtemps, ont pu *reprendre une existence presque normale, se suffire à eux-mêmes, gagner leur vie ;* et cette *récupération sociale* est un des meilleurs bilans de la méthode. Rœmer, Schenk, Fleck, Marinesco ont rapporté des statistiques où *cette récupération atteint 60 p. 100 en moyenne.* Trois de nos malades ont pu reprendre à peu près complètement leur activité. Sans doute les succès sont-ils surtout fréquents dans les mouvements involontaires de plus ou moins grande amplitude et dont on peut dans certains cas discuter la nature encéphalitique même ; sans doute s'agit-il d'une médication essentiellement symptomatique qu'il faut indéfiniment continuer dans les syndromes parkinsoniens proprement dits : le bénéfice obtenu n'en constitue pas moins un réel progrès thérapeutique.

Si les hautes doses ont pu être continuées pendant des mois et même pendant des années, sans danger, c'est d'abord que *l'élimination de l'atropine est rapide*, ou du moins que *l'atropine est*

(1) PETTE, Weiterer Beitrag zum Verlang Med. zur Prog. der Enzephalitis epidemica (*Med. Klinik*, 8 janvier 1922).

vite catabolisée dans l'organisme, comme l'a indiqué Rœmer, en rappelant les travaux de l'Institut pharmacologique de Thunbingen. Il n'y a *jamais d'effet d'accumulation :* huit heures après l'administration de l'atropine, la destruction du médicament paraît notable : d'ailleurs *les accidents n'apparaissent que peu de temps après l'administration du médicament* (*une heure à une heure et demie en moyenne*) *et disparaissent deux à trois heures plus tard*. En outre, l'*atropine à hautes doses est admirablement supportée par les encéphalitiques ; et cette notion* sur laquelle avait insisté Bremer (1) *a même un intérêt diagnostique*. Contrairement aux sujets normaux, les encéphalitiques, jusqu'à 2 à 4 milligrammes, n'accusent souvent *ni tachycardie, ni sécheresse de la gorge, ni troubles de la vue*. Chez eux, *le réflexe oculo-cardiaque est fortement positif et l'épreuve de Danielopolu confirme qu'on est bien en présence de malades hypervagotoniques*. Notre malade, atteinte de torticolis spasmodique, *prend depuis un an de l'atropine et n'en est nullement incommodée*.

Il y a cependant des *inconvénients ;* et ces inconvénients qui découragent parfois les malades et les empêchent de continuer leur cure jusqu'au bout, qui inquiètent même le médecin, peuvent aller jusqu'aux accidents graves. C'est d'abord et parfois la *sécheresse de la bouche*, de la gorge, qu'on peut d'ailleurs essayer de combattre soit par de petites doses de *pilocarpine* (un à deux centigrammes par jour, en pilules), soit par l'absorption de *tablettes de menthe* ou de *pruneaux cuits* (Rœmer) (2); ce sont ensuite les *troubles de l'accommodation* qu'on a essayé d'atténuer par *des verres d'hypermétrope*, par des granules d'*ésérine* (1 à 2 milligrammes par jour) ; c'est enfin la *tachycardie* qui ne dépasse généralement pas 120, qui s'atténue souvent au bout de quelques jours et qu'on essaye d'éviter par l'emploi systématique de la *pilocarpine* (Muntner) (3). On a signalé aussi de l'*amaigrissement* qu'on a voulu combattre par l'*insuline* à petites doses (Froment, Marinesco). On a observé des *troubles digestifs*, de la *diminution de l'appétit, de la diarrhée*, parfois de *la constipation* opiniâtre : Marinesco a conseillé une *potion à l'acide chlorhydrique* ainsi que *de la pepsine* pour atténuer ces troubles digestifs, encore que la pilocarpine, à la dose de deux pilules par jour de $0^{mg},01$, reste le meilleur médicament pour obvier à la plupart de ces inconvénients.

Mais à côté de ces *accidents mineurs*, peuvent survenir au cours du traitement des *accidents majeurs*, susceptibles d'atteindre la *vessie*, le *cœur*, le *système nerveux*. L'*oligurie*, la *dysurie*, la *rétention d'urine* ont été signalées, et doivent faire interrompre le traitement ; la *pilocarpine* peut être encore utile dans le cas de rétention d'urine. La *paralysie du vague* peut entraîner des *troubles cardiaques graves* et aussi des troubles pulmonaires par défaillance de la petite circulation : *la mort* peut s'ensuivre. Les troubles nerveux peuvent consister dans la *diminution de la mémoire*, dans de l'*apathie*, de la *somnolence*, des *crises de narcolepsie*, des *états dépressifs*, *des hallucinations paranoïdes*. Rœmer dit même que les troubles peuvent aller jusqu'au *suicide*. Il est admis d'ailleurs que si l'atropine à petites doses agit sur les terminaisons périphériques nerveuses, à doses élevées elle agit électivement sur le diencéphale, et à doses plus fortes encore, sur l'encéphale. C'est dire qu'*à partir du moment où on atteint des doses qui dépassent* 4 *à* 5 *milligrammes, la conduite de la cure demande une attention de tous les instants*, et beaucoup de prudence, encore que *les accidents ne soient point très fréquents et disparaissent généralement dès qu'on diminue les doses*.

Conclusions. — En résumé, conformément aux conclusions de l'École roumaine et de l'École allemande, l'atropine à hautes doses apparaît comme le médicament le meilleur dont nous disposions actuellement contre les syndromes moteurs post-encéphalitiques. Elle réussit souvent là où ont échoué la scopolamine, l'hyoscine, le datura. Déjà active, à doses relativement modérées, contre les mouvements involontaires de plus ou moins grande amplitude, torticolis spasmodique, spasmes de torsion, myoclonies, elle peut dans ces cas donner de véritables guérisons. Active encore, mais à doses plus élevées, contre les syndromes de rigidité et même de tremblement, elle permet une récupération sociale importante, — les doses utiles ne pouvant être fixées que dans une maison de santé ou dans un service d'hôpital, sous le contrôle attentif du médecin.

(1) BREMER, *D. Arch. f. kl. Med.*, 149, S. 340.

(2) RŒMER, Zur Therapie der enceph. Folgezustande (*Med. Klin.*, 1932, nº 7, p. 224).

(3) MUNTNER, L'action de l'atropine associée à la pilocarpine au cours des états post-encéphalitiques (*Med. Klin.*, 1931, nº 44).

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 1713-35. — RÉGIE IMP. CRÉTÉ. CORBEIL.

REVUE ANNUELLE

L'OBSTÉTRIQUE EN 1935

PAR

le Dr J. RAVINA
Accoucheur des hôpitaux de Paris.

I. Gestation. — Œdèmes de la gestation. — Les œdèmes de la gestation, question mise à l'ordre du jour du IXe Congrès de l'Association des gynécologues et obstétriciens de langue française, ont été étudiés par Lévy-Solal au point de vue physio-pathologique et au point de vue clinique par Gueissay (de Neufchâtel) (*Gyn.* et *Obst.*, mars 1935).

La thérapeutique de l'œdème conduit à un résultat d'autant plus certain qu'elle est prescrite de bonne heure. Dans le stade de l'hydropisie pure, on peut promettre un résultat favorable : ce résultat est obtenu en première ligne par le régime hypochloruré et la médication thyroïdienne et peut-être anté-hypophysaire.

Dans les œdèmes graves de la grossesse, on prescrira une diététique et une hygiène plus sévères, on ne craindra pas d'essayer une médication thyroïdienne intensive.

Dans les cas d'hydropisie pathologique, c'est-à-dire associée à d'autres symptômes pathologiques (néphropathie, prééclampsie, éclampsie), les résultats thérapeutiques sont moins sûrs (l'hypertension est un facteur particulièrement défavorable). Dans ces associations, le traitement des œdèmes sera institué, mais il sera accompagné de toutes les mesures thérapeutiques spéciales (saignée, ponction lombaire, interruption de grossesse) qui seront indiquées par les symptômes associés.

Apoplexie utéro-placentaire. — A propos de douze observations d'apoplexie utéro-placentaire, Portes (*Gyn. et Obst.*, mai 1935) précise et complète l'étude qu'il en a faite dans sa thèse. Il montre que l'infiltration hémorragique du muscle utérin est parfois accompagnée d'un œdème du muscle qui peut à lui seul entraîner la perte de la contractilité utérine. Il n'y a pas toujours corrélation entre l'étendue des lésions hémorragiques et la contractilité de l'utérus. Au point de vue thérapeutique, l'auteur rappelle qu'en cas d'hémorragie R. P. il ne peut être question d'envisager un traitement chirurgical par voie haute quand l'accouchement se produit spontanément ou à la suite de la simple rupture des membranes, mais si après l'évacuation de l'utérus une hémorragie secondaire se produit, elle est souvent symptomatique d'une apoplexie utérine ; il est alors sage de ne pas trop attendre pour pratiquer l'hystérectomie, car l'inertie utérine est alors habituellement incoercible par les moyens habituels. Quand l'utérus est incapable d'évacuer spontanément son contenu, toute tentative d'extraction par voie basse doit être systématiquement rejetée ; il est alors indispensable de recourir à la voie haute. La conservation de l'utérus n'est possible qu'au cas de contractilité musculaire évidente au cours de l'intervention. Cependant, même dans ces cas, des hémorragies tardives incoercibles peuvent encore se produire. Enfin Portes montre que, dans ces cas déjà fort rares d'apoplexie utéro-placentaire, il n'est pas si regrettable de sacrifier l'utérus. L'avenir obstétrical des femmes ayant eu une hémorragie R. P. est des plus sombre, ainsi que Couvelaire l'a déjà montré.

Marc Rivière (*Gyn. et Obst.*, mai 1935), après une étude critique des symptômes de l'hémorragie et de l'apoplexie utéro-placentaire, pense que les critères qui régissaient la décision thérapeutique doivent être modifiés. La notion du temps écoulé depuis le début des accidents lui paraît primer toutes les autres et l'amène à énoncer les règles suivantes : tout cas vu précocement est d'abord justiciable de la thérapeutique minima : morphine, rupture des membranes. Tout cas vu tardivement est justiciable de la thérapeutique maxima : l'hystérectomie en bloc. Rivière soutient en effet que les résorptions massives qui se font au niveau de l'utérus apoplectique contribuent à la production et à l'entretien du syndrome toxémique, cette résorption massive se faisant surtout après l'évacuation de l'utérus.

Ginglinger (*Gyn. et Obst.*, janvier 1935) étudie lui aussi les indications de l'hystérectomie dans l'apoplexie utéro-placentaire. Il pense qu'il ne faut pas se baser sur l'étendue des lésions hémorragiques, mais bien sur la rétractilité du muscle utérin. Cette rétractilité sera aisément et rapidement mise en valeur par l'injection intraveineuse d'hypophyse.

Cathala (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mai 1935) a obtenu de meilleurs résultats par la voie basse que par l'hystérectomie. La basiotripsie est pour cet auteur l'opération de choix, au besoin après dilatation du col, sous rachi-anesthésie.

Apoplexie utéro-placentaire traumatique. — Brochier et Bouly (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mars 1935) signalent un cas d'apoplexie utérine dans lequel le décollement prématuré du placenta semble bien avoir été consécutif à une tentative infructueuse de version par manœuvres externes, pratiquée le matin même chez une femme n'ayant jamais présenté d'albuminurie. L'absence d'étiologie toxémique fit préférer la voix basse, malgré le shock intense que présentait la malade. Césarienne vaginale. Hémorragie. Transfusion. Mort. L'autopsie révéla une apoplexie utéro-placentaire typique.

Eclampsie et hémorragies rétiniennes. — Guérin-Valmale et Jean Sedan (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1935) rapportent l'observation détaillée d'une primigeste qui présenta une éclampsie sévère du post-partum avec hypertension. A la suite de la saignée pratiquée pour lutter contre l'élévation de la tension artérielle, et en raison d'hémorragies profuses de la rétine ayant déterminé une cécité totale, les auteurs pratiquèrent une transfusion

sanguine. L'amélioration du syndrome oculaire fut très rapide et la guérison complète.

Amaurose par papillo-rétinite. — Bidoire (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mars 1935) rapporte l'observation d'une éclamptique chez laquelle s'installe brusquement avant toute crise convulsive et sans troubles visuels prémonitoires, une amaurose brusque et complète, puis un coma complet entrecoupé de crises d'agitation, anurie complète. L'évacuation de l'utérus par césarienne n'empêche pas l'évolution rapide vers la mort. L'examen ophtalmoscopique avait montré qu'il s'agissait d'une papillo-rétinite bilatérale, ce qui est exceptionnel dans les cas d'amaurose subite habituellement transitoire et due à des spasmes artériels.

Grossesse extra-utérine. — Devraigne, Ravina et Leroy (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, janvier 1935) ont eu de grandes difficultés à poser un diagnostic dans un cas de grossesse abdominale de six mois et demi. Les auteurs insistent sur l'erreur que peut entraîner la tension intermittente de la masse au palper abdominal ; ce symptôme tout à fait anormal et exceptionnel avait fait prendre la masse abdominale pour l'utérus gravide.

Placentation dans les grossesses tubaires. — Une très intéressante discussion a été engagée à la *Société d'Obstétrique de Paris*, décembre 1934, février et mai 1935, sur la placentation dans les grossesses tubaires et ses rapports avec la réaction d'Ascheim-Zondek. Proust, Parat et Palmer pensent que c'est l'axe mésenchymateux et vasculaire des villosités choriales ainsi que les cellules de Langhans qui donnent la positivité de la réaction d'Ascheim. Approuvé par Couvelaire et Le Lorier, Brindeau émet l'hypothèse que c'est au niveau du syncytium que se trouvent les éléments responsables de la réaction biologique. Question très intéressante encore à l'étude.

Corps étranger de l'utérus. — L. Gerney et Bédrine (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, décembre 1934) rapportent le cas d'une grossesse ayant évolué normalement jusqu'au terme, malgré un tampon de coton intra-utérin de 7 centimètres qui ne fut découvert que lors de la délivrance artificielle pratiquée pour adhérence partielle du placenta. Il semble que ce corps étranger avait été laissé lors d'un tamponnement intra-utérin pour hémorragie fait un an avant le début de la grossesse. L'examen histologique du cotylédon adhérent, au voisinage du corps étranger montra une hypertrophie des villosités choriales, de la sclérose, mais pas de réaction inflammatoire.

Rupture utérine. — R. Boursier et J. Mongé (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, décembre 1934) publient l'observation d'une rupture utérine spontanée chez une tertipare, en dehors de tout travail, au terme de huit mois et demi. La rupture antéro-postérieure siégeait sur le fond utérin et semblait due à un double curettage pour fausse couche, pratiqué deux ans auparavant.

II. Biologie et physiologie obstétricales. — **Diagnostic biologique de grossesse.** — Brindeau et M. Hinglais (*Gyn. et Obst.*, juin 1935) résument les recherches qu'ils ont faites sur l'étude quantitative des hormones gonadotropes, et les déductions qu'ils en ont tirées au sujet de la grossesse normale et des grossesses pathologiques. L'ensemble des recherches très intéressantes que ces auteurs ont entreprises leur a permis d'établir une échelle de classement des résultats des titrages et d'admettre les zones suivantes :

De 0 à 150 unités : Zone des causes d'erreur.

De 150 à 700 unités : Rétention d'œuf mort.

De 1 000 à 7 500 unités : Grossesse normale en évolution.

De 10 000 à 45 000 unités : Hyperactivité placentaire : vomissements incoercibles.

De 60 000 à 300 000 unités et au delà : Môle certaine. Enfin les auteurs ont montré qu'au point de vue du chorio-épithéliome, il n'était pas du tout démontré qu'il y eût une augmentation du taux de l'hormone aussi importante que dans la môle. Mais il est cependant possible de faire le diagnostic précoce de chorio-épithéliome par l'étude régulière de l'évolution du taux hormonal après l'expulsion d'une môle. Après l'expulsion d'une môle bénigne, et quel que soit le délai de disparition de l'hormone, le taux va toujours en diminuant, tandis qu'au contraire si des suites malignes se produisent, le taux de l'hormone remonte après avoir baissé.

Tous ces dosages devront être faits en partant du sérum sanguin et non pas des urines.

Gernez (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, juin 1935) a observé une quartipare atteinte de métrorragies continues, sans signes d'intoxication gravidique. Le diagnostic hésitant entre une môle ou une endométrite gravidique, l'auteur pratique un titrage de l'hormone dans le sang qui s'est montrée anormalement élevée : plus de 10 000 U. L. L'interruption de la grossesse, nécessitée par les hémorragies, montra que l'œuf était normal et qu'il n'existait aucune altération macroscopique ni microscopique du placenta.

Il y a lieu d'être très prudent dans l'interprétation des résultats, lorsque les chiffres obtenus s'inscrivent dans les zones intermédiaires. L'auteur ajoute que cette constatation ne saurait légitimer à elle seule l'interruption de la gestation.

La réaction biologique de gestation a été étudiée dans les cas de grossesse extra-utérine. Masinger, Verdeuil et Casalta (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1935) rapportent l'observation d'une femme qui présentait les signes cliniques d'une gestation ectopique avec réaction biologique négative. L'intervention montra qu'il s'agissait d'une grossesse tubaire arrêtée dans son évolution, et l'examen microscopique permit d'établir l'absence de tissu placentaire vivant, malgré une réaction déciduale très nette de la muqueuse tubaire.

Les auteurs concluent à la persistance des signes cliniques évolutifs malgré la mort de l'œuf ectopique. La réaction biologique négative ne constituerait donc pas une contre-indication à l'intervention.

Gellé, Decoulx et Patoir (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, octobre 1935) ont pratiqué chez une femme ayant présenté un an auparavant une inondation péritonéale par rupture de gestation extra-utérine, une réaction de Brouha ; en présence d'une histoire clinique qui éveillait l'idée d'une nouvelle grossesse extra-utérine, une première réaction donna quelques follicules congestifs, rouges, gros comme une tête d'épingle, n'ayant pas les caractères habituels du follicule hémorragique. Une deuxième réaction de contrôle fut absolument négative. L'intervention confirma le diagnostic clinique : gros hématosalpinx gauche avec gros kyste hématique de l'ovaire gauche. De cette observation les auteurs concluent que la réaction de Brouha est positive lorsque la gestation ectopique est en évolution, négative lorsque l'œuf a succombé.

Brindeau, Rich et M. Hinglais ont constaté la présence d'une forte quantité d'hormones lutéinisantes dans les urines dans un cas de kyste lutéinique (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, janvier 1935) : 120 unités. L'intervention montra qu'il s'agissait d'un kyste lutéinique. Les auteurs insistent sur ce fait qu'un simple kyste lutéinique peut s'accompagner de l'élimination d'une quantité notable de Prolan B, qui était considéré en général comme spécifique de l'état de gestation. Il convient donc de conclure : 1° à la nécessité de pratiquer dans les cas douteux les réactions de titrage de l'hormone, qui permettent d'éliminer le diagnostic de grossesse en évolution laquelle donne des taux bien supérieurs ; 2° d'élever à 150 unités par litre la limite supérieure de la zone des causes d'erreurs ; 3° d'insister sur l'origine ovarienne de l'hormone lutéinisante, puisque les réactions pratiquées après l'intervention ont montré sa disparition rapide.

Enfin Ducuing et Guilhem (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mars 1935) ont vérifié dans deux cas la valeur diagnostique et pronostique de l'examen biologique de l'urine dans les cas de séminome du testicule. Dans un cas la réaction positive ne faisait que confirmer le diagnostic clinique de séminome du testicule en évolution. Dans l'autre cas : réaction négative chez un malade opéré de séminome quatre ans auparavant, confirmant la guérison actuelle de ce malade exempt de récidives.

Urée sanguine pendant la grossesse et la puerpéralité. — Botella Llusia (*Gyn. et Obst.*, janvier 1935) constate qu'il existe une diminution de l'urée du sang pendant la grossesse normale et dans la prééclampsie, la diminution étant encore plus marquée dans l'éclampsie. Cette diminution est due à l'insuffisance hépatique que l'on retrouve dans les trois états à un degré différent. Dans le post-partum l'urée sanguine augmente, mais sans jamais dépasser les limites de la normale.

Hystérographie externe. — Juan Léon et Jorge Diradourian (*Gyn. et Obst.*, novembre 1934) insistent sur les erreurs d'interprétation auxquelles l'hystérographie externe peut donner lieu. Les auteurs utilisent l'appareil de Béruti qui permet d'obtenir des tracés très nets dans lesquels les accidents (mouvements respiratoires, toux, etc.) sont éliminés. Ils discutent surtout l'interprétation de la courbe de Fabre dans laquelle l'abscisse des espaces intercalaires reste sensiblement horizontale mais au-dessus du point de relâchement entre les contractions et que Fabre avait interprétée comme due à l'inertie utérine. Vignes, au contraire, la considère comme traduisant un état d'hypertonie et Mahon pense qu'elle ne fait que traduire une fuite dans l'élément de transmission de l'appareil. Ils constatent que si effectivement une fuite dans l'élément de transmission permet d'obtenir une ligne horizontale sensiblement plus haute que l'abscisse du tonus normal, cette ligne ne présente pas d'oscillations importantes, alors que leur existence permet d'éliminer l'imperfection mécanique et doit être interprétée comme le résultat d'une élévation du tonus.

Reproduction expérimentale de l'apoplexie utérine. — Laporte et Pham (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, juillet 1935), ont reproduit expérimentalement les lésions de l'apoplexie utérine, chez des femelles gravides, par action sur le système neuro-végétatif abdominal. Ils ont pu réaliser par la suite les mêmes lésions par dépôt au contact immédiat des éléments sympathiques (ganglions, nerfs, plexus) de poisons très divers (sulfate de nickel, acétate de plomb) ou mieux par injection à des animaux préalablement sensibilisés d'une faible quantité de sérum. L'animal qui succombe au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures présente toujours les mêmes lésions utérines : larges placards ecchymotiques occupant le fond utérin et siégeant électivement au niveau de l'insertion placentaire, infiltrant parfois les ligaments larges et les ovaires : parfois le placenta présente un aspect hémorragique ou d'apoplexie véritable.

Au point de vue histologique, l'altération essentielle consiste dans l'infiltration sanguine qui intéresse de préférence la couche vasculaire : capillaires et veinules dilatés, vastes raptus, dissociant les fibres musculaires. Les lésions d'artériolite ne sont pas rares. Les lésions extragénitales sont très fréquentes : gastro-intestinales, hépatiques, mésentériques ou surrénales. Les auteurs sont frappés de l'analogie de ces lésions avec celles qui ont été décrites par Portes dans sa thèse sur l'apoplexie utéro-placentaire.

Au point de vue pathologique, les auteurs pensent que ces lésions hémorragiques sont dues à l'atteinte des fibres sympathiques qui tiennent sous leur dépendance l'équilibre trophique des endothéliums vasculaires. L'apoplexie utérine ne représenterait dès lors qu'un cas particulier des hémorragies viscérales diverses. Les meilleurs résultats expérimentaux

ont été obtenus par injection d'antigènes divers à des animaux sensibilisés. Ces faits se rapprochent de ceux signalés par R. Couvelaire dans la pathogénie de certains infarctus pancréatiques. M. A. Couvelaire insiste sur l'origine anaphylactique probable des infarctus utérins expérimentaux.

III. Affections chirurgicales compliquant la gestation. — Fibromes. — J. Hœffet et Bernard (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.* de Strasbourg, mai 1935) rapportent l'observation d'un accouchement spontané chez une quartipare présentant un fibrome volumineux de plus de 7 kilogrammes. Après l'accouchement s'installa un syndrome d'occlusion intestinale aiguë qui nécessita l'intervention. Celle-ci permit d'enlever un fibrome pédiculé énorme, partant de la corne gauche de l'utérus.

Keller (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mai 1935), au sujet d'un fibrome douloureux opéré au deuxième mois de la gestation, étudie le problème de la nécrose aseptique des fibromes. Les douleurs sont dues à l'œdème périphérique qui provoque une tension de la capsule, ou à des hémorragies par thrombose périphérique. La question de l'indication opératoire pour fibrome nécrobiosé, au cours de la grossesse, est discutée. Certains interviennent à tout moment de la grossesse, d'autres pendant le travail de crainte de provoquer l'interruption. Pour l'auteur, il faut mieux intervenir pour éviter des complications telles que la phlébite, l'avortement ou l'accouchement prématuré étant exceptionnels après intervention.

Hérald Perli (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, décembre 1934) insiste sur le rôle du fibrome dans la stérilité : 31 p. 100 des femmes porteuses de fibrome sont stériles. Si le volume même de la tumeur joue un rôle important, sa situation surtout sous-péritonéale ou angulaire semble encore davantage favoriser la stérilité et surtout entraver l'évolution de la grossesse. L'auteur insiste surtout sur les complications pouvant mettre la vie de la femme, en danger : torsion du pédicule, nécrose centrale, rupture des vaisseaux superficiels, et sur la possibilité d'accidents douloureux décrits par Mériel, Baillot, Brindeau, qui peuvent nécessiter une intervention.

L'incision au travers du fibrome n'est guère plus hémorragique que dans une césarienne banale. La capsule du fibrome après l'énucléation et la sortie de l'enfant se rétracte considérablement et permet d'obtenir une cicatrice très solide. L'hystérectomie ne serait pratiquée que lorsque l'hémostase ne peut être obtenue.

Tumeurs prævia pendant l'accouchement. — Bohler et Reiles (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, novembre 1934) ont observé 22 tumeurs prævia en douze ans, soit environ 1 sur 1000 accouchements. Dans 16 cas ils durent pratiquer la césarienne ; il y eut 5 accouchements spontanés et 1 basiotripsie. Il s'agissait 10 fois de fibromes, 8 fois de kyste de l'ovaire, 2 fois de cancer du col, 1 fois d'un abcès du paramètre, 1 fois d'un utérus double. Dans les 6 cas terminés par l'accouchement par les voies naturelles, il s'agissait 3 fois d'un fibrome, 1 fois d'un kyste de l'ovaire, d'un abcès du paramètre, d'un utérus double.

IV. Affections médicales compliquant la gestation. — Syphilis et grossesse. — Rhenter (*Gyn. et Obst.*, juin 1935) fait observer que « gros placenta » est très loin de vouloir toujours dire syphilis, du moins hérédo-syphilis capable de retentir plus ou moins lourdement sur la vie ou le développement du nouveau-né. La disproportion fœto-placentaire devant surtout être retenue, la signification d'un rapport compris entre un cinquième et un quart paraît pratiquement très réduite. Au contraire, celle d'un rapport supérieur au quart présenterait une valeur qui, sans être absolue, mérite d'être soulignée. C'est ainsi que du seul point de vue de la mortinatalité et de la mortalité précoce des nouveau-nés imputables à l'hérédo-syphilis, elle répond à un pronostic 10 fois plus sévère que dans la première hypothèse (1 fois sur 10 contre 1 fois sur 110).

Tuberculose et grossesse. — Un cas de généralisation tuberculeuse ante et post-partum avec syndrome de paraplégie flasque a été rapporté par Fruhinsholz, Hartemann et M[lle] Lacour (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, novembre 1934), La malade, sans antécédents notables et en bonne santé apparente pendant les premiers mois de la gestation, présenta brusquement une généralisation tuberculeuse granulique à prédominance médullaire avec paraplégie flasque, troubles sphinctériens et trophiques, évoluant vers la mort en quatorze jours, avec à l'autopsie des granulations bacillaires sur les méninges, une ascite et une double pleurésie.

Bidoire (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, janvier 1935) rapporte l'observation d'une secundigeste de dix-neuf ans qui avait présenté dans sa jeunesse les signes d'une coxalgie avec abcès ayant parfaitement guéri par le traitement habituel. Au troisième jour des suites de couches, après un accouchement prématuré de sept mois et demi, l'élévation rapide de la température sans modifications de l'état abdominal fit errer le diagnostic. Au douzième jour, s'installa le tableau habituel d'une granulie pulmonaire avec cyanose, asphyxie, mort rapide ; l'autopsie permit de vérifier le diagnostic.

L'auteur insiste sur la difficulté d'un pareil diagnostic dans les suites de couches immédiates. Il rappelle la rareté de ces formes aiguës à début précoce. Enfin, sans préjuger de la pathogénie dans le cas présent, l'observation confirme la possibilité d'évolution suraiguë de tuberculose jusque-là latente, à l'occasion de l'accouchement.

Colibacillose. — PYÉLONÉPHRITE AVEC AZOTÉMIE. — Lévy-Solal, Sureau et Lauret (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, novembre 1934) rapportent un cas de pyélonéphrite grave au sixième mois de grossesse, ayant résisté au cathétérisme urétéral et s'aggravant bien qu'il n'y ait pas de rétention pyélique, avec un véritable état de prostration, une élévation de l'urée

sanguine à 1gr,70 puis 2gr,50 et une diminution du chlore sanguin tant globulaire que plasmatique. La rechloruration (sérum physiologique et hypertonique intraveineux) n'amena qu'une amélioration légère et l'accouchement prématuré survint alors qu'on avait décidé l'interruption de la grossesse. Dès lors, la guérison fut rapide. Ils rapprochent cette azotémie fonctionnelle des azotémies post-opératoires et insistent sur l'échec possible du traitement urologique et sur la nécessité d'interrompre la grossesse en cas d'échec du traitement urologique et du traitement médical par rechloruration.

P. Trillat (*Gyn. et Obst.*, décembre 1934) étudie la question des auto-vaccins dans le traitement de la pyélonéphrite gravidique. Reprenant les travaux de Wright, il analyse les résultats obtenus dans vingt-huit cas présentant au moins une gravité moyenne. Il rappelle d'abord les opinions des différents auteurs : celle de Fiessinger et Mauté qui assimilent la vaccinothérapie à un procédé de protéinothérapie et la tendance qui en découle à utiliser des stock-vaccins (Brindeau) ; mais cette vaccinothérapie par voie hypodermique peut être inefficace et dangereuse par le shock qu'elle détermine. Pour Couvelaire, « les vaccins colibacillaires, stock-vaccin ou auto-vaccin, en injection sous-cutanée, sont dangereux dans les cas aigus en raison des réactions générales qu'ils sont susceptibles de déterminer. La prudence conduit à les employer à dose inefficace ». L'auteur analyse les résultats obtenus par le coli-soude (Mauté) les vaccins de Fisch (Le Lorier) ou l'entéro-vaccin buccal (Brindeau et Réglade) qui ont pu donner de très bons résultats, surtout dans les formes chroniques.

Le bactériophage *per os* ou par voie sous-cutanée a donné des résultats remarquables à de nombreux auteurs (Arloing, Dufour, Bouttier et Senneppé), parfois après échec de la vaccinothérapie. La sérothérapie anticolibacillaire (Vincent) est encore une méthode trop récente pour être jugée. Trillat, dans la discussion des résultats obtenus, cite les opinions contradictoires de G. Durand qui put observer des accidents graves de la vaccinothérapie et de Andérodias qui observa la guérison rapide d'une pyélite assez grave pour faire préconiser l'interruption de la grossesse. L'auteur analyse ensuite les résultats qu'il obtint dans 28 cas traités par auto-vaccin préparé selon la méthode de Lebeuf, contenant de 2 à 4 milliards de germes par centimètre cube (alors que la majorité des auteurs emploie des doses de 400 à 500 millions). Il emploie la voie sous-cutanée en injectant un demi-centimètre cube à la première piqûre et en augmentant d'un demi-centimètre cube jusqu'à la dose totale de 2 centimètres cubes. Les injections sont faites chaque deux jours. Le traitement, pour être efficace, doit être précoce et prolongé. Sur 17 cas de colibacillose pure, l'auteur obtint toujours la guérison ; un seul cas relevait de l'entérocoque pur et guérit. La guérison fut obtenue dans 9 sur 10 des autres cas qui relevaient d'associations et l'auteur conclut que le germe importe peu et que le résultat de l'auto-vaccin est le même quel que soit ce germe. Il insiste encore sur l'intérêt de poursuivre le traitement dans les suites de couches : seuls les 3 cas dans lesquels le traitement ne fut pas poursuivi présentèrent une élévation thermique dans le post-partum. Quelle que soit la difficulté d'interpréter les résultats de la vaccinothérapie, Trillat insiste sur les résultats heureux et l'innocuité de la méthode. Il n'y a qu'une contre-indication réelle : la rétention pyélique (Lévy-Solal).

Les phlébites de la grossesse et du post-partum d'origine colibacillaire ont été étudiées par Hartemann (Nancy) (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1935). Il rapporte l'observation d'une primipare de trente-deux ans qui au sixième mois d'une grossesse par ailleurs normale en apparence, présente les signes typiques de phlegmatia alba dolens de la jambe gauche. L'examen des urines montre l'existence de germes nombreux : entérocoques et colibacilles.

La phlébite guérit ; l'accouchement a lieu normalement à terme, et dans les suites de couches la malade fait une nouvelle phlébite, à droite cette fois ; l'examen des urines montre encore une colibacillurie importante. L'auteur insiste sur la rareté des phlébites de la grossesse et sur l'origine fréquente de ces atteintes veineuses par infection colibacillaire.

Blennorragie et grossesse. — Astrinsky et Grinner (*Gyn. et Obst.*, novembre 1934), étudiant les rapports de la blennorragie et de la grossesse, réunissent 142 cas suivis pendant deux à cinq ans. Le gonocoque fut trouvé dans 135 cas.

Quelle que soit l'ancienneté de la blennorragie au moment de la conception, il ne semble pas que les avortements et les accouchements prématurés soient plus fréquents que chez la femme saine. Mais si l'on pratique l'avortement artificiel, les suites sont souvent fébriles, et les complications annexielles ne sont pas rares.

L'endométrite gonococcique du post-partum est loin d'être constante, puisque le gonocoque ne fut retrouvé dans les lochies que dans 30 p. 100 des cas.

Au point de vue du retentissement de la grossesse sur la gonococcie, les auteurs signalent l'extrême fréquence de la bartholinite pendant la gestation (30 p. 100). La congestion gravidique du vagin explique la fréquence des vaginites et des condylomes vulvo-vaginaux.

Le diagnostic de la blennorragie ne présente rien de bien différent de son diagnostic en dehors de la gestation. L'examen direct des sécrétions ou des lochies reste le moyen essentiel.

La thérapeutique, en dehors des lavages urétraux et vaginaux, consistera dans la vaccinothérapie antigonococcique qui a donné de très bons résultats aux auteurs.

Diabète et grossesse. — Marcel Labbé et Gilbert Dreyfus (*Gyn. et Obst.*, juillet 1935) passent en revue dans une étude très complète les troubles de la glyco-régulation occasionnés par l'état de gestation

chez les femmes antérieurement normales, glycosuriques, ou diabétiques.

Chez les femmes antérieurement normales, la grossesse peut provoquer un abaissement du seuil d'élimination du glucose, un état paradiabétique, parfois même un diabète véritable. Dans ce dernier cas, le traitement insulinique, s'il est bien conduit, se montre toujours efficace, mais les auteurs insistent sur l'aggravation que subit le trouble glyco-régulateur à chacune des gestations successives.

Chez les femmes antérieurement glycosuriques ou diabétiques, la grossesse peut entraîner un abaissement du seuil rénal, ou une poussée d'acidose, capable d'entraîner le coma au moment du travail ou après l'accouchement. Parfois (3 fois sur 10 dans la statistique personnelle des auteurs) la gestation ne modifie en rien le diabète préexistant. Jamais l'amélioration du diabète n'a été observée.

Le pronostic immédiat du diabète chez les femmes enceintes apparaît comme moins grave depuis que l'on exerce chez de telles malades une surveillance plus sévère et que l'on connaît mieux le maniement de l'insuline. Les auteurs n'ont eu à déplorer aucune mort sur 10 cas de diabète aggravés par la gestation. Par contre, le pronostic fœtal demeure plus réservé ; la mort de l'enfant survient parfois malgré un traitement bien conduit, et s'il survit, sa fragilité est plus grande que celle des enfants issus de mère non diabétique.

Garipuy, Guilhem et Grimond (*Soc. Obst. et Gyn.* de Toulouse, 22 mars 1935) rapportent l'observation d'un diabète grave chez une secondipare de trente ans atteinte de diabète depuis deux ans. Ils insistent sur l'importance d'une insulinothérapie précoce, et sur l'importance de la surveillance par une analyse quotidienne des urines et le maintien d'un régime régulier, de la tolérance variable à l'insuline pour éviter l'hypoglycémie avant l'accouchement et le coma diabétique vrai dans les jours suivants.

Enfin ils rappellent la fragilité spéciale des enfants de diabétique, en dehors même de tout traumatisme obstétrical.

Azérad et R. Solal (d'Oran), à propos de plusieurs observations de grossesse chez des diabétiques, arrivent aux conclusions suivantes :

1° La grossesse peut provoquer un diabète par abaissement du seuil rénal pour le glucose. La glycosurie coexiste alors avec une glycémie normale ou subnormale.

2° La grossesse peut provoquer un diabète ordinaire par trouble de la glyco-régulation.

La glycosurie accompagne une hyperglycémie plus ou moins accentuée.

3° Des formes intermédiaires entre ces deux variétés sont celles où diabète vrai et diabète rénal coexistent au cours de la grossesse. Ces distinctions comportent des conséquences pratiques importantes.

Insuffisance thyroïdienne et grossesse. — Le Lorier et M. Mayer (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1935) relatent l'histoire d'une femme qui fit 5 avortements consécutifs malgré l'institution d'un traitement antisyphilitique dès la deuxième gestation. Au début de la sixième, une insuffisance thyroïdienne ayant été reconnue par ses signes habituels, on établit un traitement opothérapique qui permet à la femme d'atteindre le septième mois de sa gestation. A ce moment, elle interrompit d'elle-même le traitement et fit un accouchement prématuré d'un enfant qui mourut aussitôt.

Dans ces conditions, la malade se soumit de nouveau à un traitement thyroïdien dans l'intervalle des gestations, la septième grossesse convenablement traitée lui permit d'accoucher près du terme d'un enfant sain nourri au sein pendant six mois. Une huitième gestation ayant évolué en dehors de tout traitement opothérapique, un nouvel avortement se produisit au deuxième mois.

Cette remarquable observation a permis aux auteurs de vérifier un certain nombre des notions établies par Vignes sur la nécessité d'une « charge thyroïdienne » de l'organisme maternel en vue d'une nidation et d'un développement satisfaisant du produit de conception.

V. Chirurgie obstétricale. — Césarienne basse. — Andérodias et Péry (*Gyn. et Obst.*, août 1935) étudient les indications de la césarienne basse dans les présentations du siège. Après avoir envisagé les résultats de la grande extraction et des pelvitomies qui comportent une forte mortalité fœtale, ils concluent que la césarienne basse est indiquée chaque fois qu'il s'agit d'un bassin limite, dans tous les cas où, avec une présentation du sommet, on tenterait une épreuve du travail.

L'intervention est également indiquée lorsque, à la présentation du siège, se surajoute une autre dystocie telle qu'une anomalie de la dilatation, une malformation utérine, un gros enfant, la primiparité chez une femme âgée. En six ans, 21 cas de présentation du siège dans des bassins limites ont été opérés par césarienne basse dans les maternités de Bordeaux. La mortalité tant maternelle que fœtale a été nulle.

Vermelin (*Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, janvier 1935) utilise le levier de Farabeuf légèrement modifié dans l'extraction de la tête fœtale au cours de la césarienne basse ; grâce à cela, il a pu éviter les manœuvres de force susceptibles de traumatiser la tête fœtale comme le segment inférieur et de parer aux difficultés souvent très grandes de l'extraction de la tête.

Reeb (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1935), à l'occasion d'un cas récent, étudie la fréquence des lésions vésicales au cours de la césarienne basse. Il a trouvé 3 cas sur 415 qui ne peuvent être aucunement imputables à une faute technique. Il s'agissait dans ces cas de difficultés opératoires liées à l'œdème du tissu périvésical ou de lésions de voisinage. Il conseille dans de telles conditions de ne pas s'exposer à la nécrose vésicale en insistant pour obtenir

le décollement nécessaire à l'incision verticale du segment inférieur, mais de pratiquer d'emblée l'incision transversale de celui-ci. Pour la cure radicale de la fistule vésico-cervicale, l'auteur recommande l'incision du cul-de-sac vaginal antérieur avec décollement vésico-utérin jusqu'au péritoine ; la brèche vésicale ainsi bien exposée peut être suturée en deux plans. Il convient ensuite de fendre le col jusqu'à l'orifice de communication, d'aviver les parois de l'incision et de reconstituer le canal cervical. La fixation de la cicatrice vésicale au-dessus de la cicatrice utérine n'est pas nécessaire.

R. Palliez et Louis Gernez (*Réunion obst. de Lille*, février 1935) publient 12 observations d'accouchements par les voies naturelles après césarienne basse, montrant ainsi la supériorité de cette opération sur la césarienne corporéale en ce qui concerne les grossesses et les accouchements ultérieurs.

Dans un cas il s'agissait d'une tumeur prævia (kyste de l'ovaire) ; dans les autres cas il s'agissait de bassins limites. Si quelquefois l'épreuve du travail avait été poussée jusqu'à dilatation complète, après rupture des membranes, le plus souvent l'épreuve du travail n'avait pas été poussée assez loin, ou n'avait pu l'être en raison de la souffrance fœtale. Les auteurs en concluent que lorsqu'une femme ayant un bassin limite a subi une première césarienne basse, il faut, au cours d'un accouchement ultérieur, tenter une épreuve du travail consciencieuse plutôt que de faire d'emblée une nouvelle hystérotomie.

Paucot, au cours de la discussion qui suivit, apporta deux observations dont l'une est particulièrement démonstrative : après césarienne basse ayant entraîné une symphyse utéro-pariétale par infection de la plaie utérine, un accouchement naturel eut lieu sans aucun incident.

Symphyséotomie. — Suzor (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mai 1935) a observé après symphyséotomie pour bassin rétréci et œdème dur du col, une rétrocession rapide de l'œdème (fait déjà signalé par Le Lorier) et un engagement rapide de la présentation.

Cathala met en évidence le rôle de la compression dans la formation de l'œdème du col au cours du travail. Le Lorier a constaté la rétrocession de l'œdème après pelvitomie, mais cette rétrocession est inconstante et parfois il a été nécessaire de faire une incision du col.

VI. **Travail.** — **Accouchement dirigé et accouchement médical.** — Paul Burger (*Gyn. et Obst.*, août 1935) donne une étude critique des indications des méthodes de Kreis, et de Voron et Pigeaud. Kreis, considérant que tout accouchement est pathologique, pratique systématiquement la rupture artificielle des membranes, suivie d'injection de spasmalgine et, si besoin, est, d'hypophyse. C'est l'accouchement médical. Voron et Pigeaud, sous le nom d'accouchement dirigé, adjoignent à cette méthode, selon les cas, l'administration de quinine ou de chloral.

Burger condamne la rupture systématique des membranes qui supprime une barrière à l'infection et qui dans les cas normaux ne facilite en rien l'accouchement. C'est seulement l'état de l'utérus qui commande la thérapeutique. L'auteur étudie le rôle du spasme utérin, qui est le dérèglement de la fonction antagoniste du col et du corps. Normalement, le corps se contracte, le col reste inerte. En cas de spasme, le col se contracte aussi et parfois même cette contracture cervicale s'accompagne d'un relâchement utérin. Cet état spasmodique peut être dû à une adhérence pathologique des membranes. C'est ici que le décollement du pôle inférieur de l'œuf ou la rupture des membranes amènent un relâchement utérin. La spasmalgine est un bon adjuvant. Quand l'état spasmodique n'est pas dû à une adhérence pathologique des membranes, la poche des eaux est un bon agent de dilatation et il faut se garder de la rompre ; seule la spasmalgine est de mise. Enfin les petites doses d'extrait hypophysaire ont leur indication quand la spasmalgine a par trop affaibli les contractions, surtout en période d'expulsion. L'auteur estime à 25 ou 30 p. 100 au maximum la proportion des cas où la thérapeutique ci-dessus doit être mise en œuvre.

Contracture. — Reib (*Soc. Obst. et Gyn.* de Strasbourg, mai 1935) considère que les états de contracture une fois établis sont difficilement influençables par les antispasmodiques et résistent souvent même à une anesthésie générale. L'auteur communique 6 observations : dans les 3 premières, la contracture était localisée sous la présentation, à quelques centimètres au-dessus de l'orifice externe ; dans les 3 dernières la contracture était localisée au-dessus du sommet qui se présentait.

Devant l'échec de la médication antispasmodique, l'auteur a été obligé de pratiquer quatre fois une césarienne basse, une fois une incision de l'anneau de contracture, et dans le dernier cas, pour une tête dernière retenue par un anneau de contraction, il a fait 2 centimètres cubes de spasmalgine et une anesthésie générale de quarante minutes. Ces états de contracture, qui peuvent être observés après de trop fortes doses d'hypophyse, sont d'un diagnostic parfois difficile. Il ne peut être posé que par un toucher profond. La constatation d'une tête remontant subitement, comme attirée par un ressort, dès la cessation de la contracture utérine, est un bon signe. Il semble qu'une texture pathologique du muscle utérin puisse être invoquée : formation imparfaite du segment inférieur par verticalisation insuffisante ou inégale des spirales musculaires, d'où formation d'anneaux ou d'éperons falciformes au cours de l'accouchement.

Déclanchement du travail par l'association folliculine-hypophyse. — Voron, Brochier et Contamin (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, janvier 1935), pour éviter

les dangers du déclenchement mécanique du travail en cas de grossesse arrêtée et en présence des échecs obtenus par l'association huile de ricin-quinine-hypophyse, ont essayé de sensibiliser la fibre utérine par la folliculine avant d'injecter de l'hypophyse.

Dans les deux cas rapportés, le déclenchement du travail a été rapide et l'expulsion sans difficulté.

Evacuation extemporanée de l'utérus. — P. Delmas (*Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, janvier 1935), répondant à une communication faite à la Société obstétricale de Lyon (ruptures utérines après évacuation extemporanée de l'utérus), rappelle qu'un certain nombre de reproches faits au procédé qui porte son nom sont beaucoup plus le fait des opérateurs qui l'utilisent que du procédé lui-même. Il rappelle à ce sujet la ligne de conduite qu'il a toujours préconisée pour obtenir la libre pratique du canal cervico-segmentaire après rachi, et insiste : 1° sur la nécessité de ne pratiquer l'extraction que lorsque la dilatation complète est obtenue ; 2° sur le danger qu'il y a à forcer un segment inférieur insuffisamment formé ; 3° sur les précautions qu'il convient de prendre lorsqu'on pratique la version, afin d'éviter les désinsertions du vagin, par l'introduction brutale de la main de bas en haut.

Dystocie de la tête dernière par déflexion. — Garipuy (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mars 1935), à propos d'un cas de ce genre rendant impossible la manœuvre de Mauriceau, rappelle que la manœuvre qui consiste à pousser la tête dernière avec le poing à travers la paroi abdominale peut aider ou même se substituer au Mauriceau et qu'il faut toujours y avoir recours en cas de difficultés d'extraction de la tête dernière. Dans le cas particulier, pour extraire la tête dernière complètement défléchie d'un fœtus dolichocéphale pesant 4 000 grammes qui était arrêtée au-dessus du détroit supérieur en M. I. D. P., avec la bouche absolument inaccessible, il parvint à mettre la tête en M. I. D. A. et, grâce à la manœuvre indiquée, il réussit à engager la tête puis à la dégager après épisiotomie, la rotation se faisant au niveau du sous-menton, ventre du fœtus contre ventre de la mère.

Dystocie par acanthopelvis. — Bohler et Reiles (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, novembre 1934) ont pu observer un cas de cette affection très rare. La saillie osseuse siégeant sur la face endo-pelvienne de la symphyse était grosse comme une petite prune, visible sur la radiographie et accessible au doigt. Elle empêchait l'engagement et imposa une opération césarienne.

Dystocie vaginale. — Fruhinsholz et Louyot (*Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, janvier 1935) rapportent l'observation de deux femmes chez lesquelles une cloison transversale du vagin dut être incisée au moment du travail dont elle gênait l'évolution. A ce sujet ils rappellent que ces malformations ne sont pas rares, mais sont rarement dystociques. L'incision de ces cloisons doit être faite parallèlement au trajet que peut repérer le stylet.

Cremnitzer (*Soc. Obst. et Gyn.* de Strasbourg, juin 1935) rapporte un cas semblable d'une cloison insérée à l'union des deux cinquièmes supérieurs avec les trois cinquièmes inférieurs, séparant le vagin en deux cavités inégales. Le diagnostic est facile. On élimine facilement l'agglutination du col. La complication consiste dans la dystocie au moment de l'expulsion; il suffit d'inciser la cloison lorsqu'elle est amincie, l'hémorragie est insignifiante. Parfois il reste un anneau cicatriciel qui est rarement un obstacle à un accouchement ultérieur.

Persistance du cloaque. — Ecalle et Suzor (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mai 1935) relatent l'accouchement normal chez une primipare de vingt et un ans, présentant une absence complète de canal anal, découverte d'examen. Le toucher vaginal permit de se rendre compte que le rectum débouchait sur la face postérieure du vagin à l'union du tiers inférieur et des deux tiers supérieurs. A noter une continence parfaite des matières, mais une incontinence des gaz surtout marquée après l'accouchement. Les auteurs insistent sur quelques points : 1° aucun signe d'infection colibacillaire, alors que le vagin et la vulve étaient souillés constamment par des matières : fait qui ne plaide pas en faveur des infections urinaires ascendantes ; 2° la continence parfaite confirme le rôle des releveurs comme agent suppléant du sphincter strié ; 3° à noter que la femme ne sollicite aucunement une intervention capable de rétablir l'état anatomique normal.

VII. **Délivrance. — Hémorragies.** — Rhenter et Boulez (*Gyn. et Obst.*, juin 1935) apportent leurs réflexions sur les hémorragies de la délivrance d'après 10 000 accouchements. Si l'on considère qu'au-dessus de 700 grammes de sang, il s'agit d'une hémorragie, on peut dire qu'il y a une femme sur 11 ou 12 qui fait une hémorragie de la délivrance. Après une étude des conditions étiologiques qui favorisent les hémorragies, les auteurs pensent qu'on peut faire une thérapeutique préventive chez les femmes ayant fait une hémorragie à un accouchement précédent en injectant 10 unités d'extrait hypophysaire au moment où la tête arrive à la vulve.

Lantuéjoul conseille, dans les hémorragies, d'injecter directement l'hypophyse dans le muscle utérin au travers de la paroi abdominale. Cette technique lui a rendu de notables services.

Transfusion sanguine. — Reeb (*Gyn. et Obst.*, août 1935) donne les résultats de transfusions sanguines pratiquées dans son service au cours de l'année 1934. La méthode adoptée n'est pas la transfusion directe du donneur au receveur, mais l'injection de sang citraté à 5 p. 100 après épreuve de la compatibilité sur lame.

Treize transfusions ont ainsi été effectuées dans le service d'obstétrique pour hémorragie grave : 10 fois la guérison a été obtenue, trois femmes sont mortes dont une seule d'anémie aiguë. On a également

traité par des transfusions répétées sept infections puerpérales avec quatre décès et trois guérisons.

Placenta monstre. — Louyot (*Soc. Obst et Gyn.*, Nancy, mars 1935) présente un placenta monstrueux par sa masse énorme faite de cotylédons épais, séparés par de profonds sillons, de consistance chair à saucisse, pesant 2 000 grammes. Le cordon mesure 3 centimètres de diamètre. Réaction de Bordet-Wassermann négative. Fœtus macéré pesant 3 200 grammes. Il s'agissait d'une quintipare chez laquelle on ne retrouvait aucun signe somatique d'hérédo-syphilis; cependant, dans ses antécédents, on retient le retard de développement : marche à deux ans, règles tardives, un enfant retardataire. Les auteurs préconisent le traitement spécifique qui sera institué à l'occasion d'une nouvelle grossesse. Ils rappellent un cas analogue présenté par M. Vermelin en 1921, placenta de 2 100 grammes avec hydramnios et macération fœtale, et tares spécifiques certaines.

VIII, Suites de couches. Infection puerpérale. — **Infarctus précoces.** — Trillat et Revol (*Soc. Obst. Lyon*, mars 1935) rapportent l'observation d'un infarctus à évolution favorable avec dyspnée, cyanose, point de côté droit, hémoptysie peu abondante, foyer de râles fins, submatité, température : 38°,4, le tout apparu trois à quatre heures après la délivrance. L'auteur attribue à ces infarctus certaines morts subites au cours du travail. A noter que dans l'observation rapportée, tout était rentré dans l'ordre cinq jours après et que le temps de coagulation (sept minutes) était à peu près normal.

Vermelin (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, octobre 1935) rapporte un cas dramatique d'embolie mortelle deux heures après l'accouchement. Il s'agissait d'une secundipare de vingt-cinq ans qui fit une rupture prématurée des membranes quarante-huit heures avant le début du travail. Le fœtus, hydrocéphale vivant, fut extrait au cranioclaste. Liquide amniotique très odorant. Injection intra-ovulaire. Délivrance artificielle pour hémorragie et vérification du segment inférieur qui est intact. Deux heures après, crise de dyspnée brusque avec cyanose, état syncopal, pouls rapide petit mais régulier. On s'assure à nouveau de l'intégrité du segment inférieur par une revision prudente et rapide. Morphine, éther et inhalations d'oxygène amènent une nette amélioration. Cinq heures après la première crise, nouvelle alerte avec violent point de côté thoracique et suffocation. Asphyxie progressive. Mort. L'autopsie montra d'une part l'intégrité absolue de l'utérus, d'autre part une thrombose des veines utéro-pelviennes droites, et une embolie dans l'artère pulmonaire et l'oreillette droite.

On pourrait dans cette observation incriminer le traumatisme obstétrical et la contusion possible du plexus veineux latéro-utérin; mais, dit Vermelin, il est d'autres cas où seul l'accouchement spontané normal a été l'origine immédiate de la thrombose et de l'embolie ; il faut alors incriminer l'extension anormale immédiate de la thrombose utérine physiologique, en dehors de toute infection.

Phlébite tardive. — Gavaudan (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1935) rapporte l'observation d'une primipare de vingt et un ans, dont l'accouchement fut très simple, mais qui présenta du quatrième au septième jour les signes d'une infection utérine discrète. Tout rentra dans l'ordre et la femme reprit une vie normale dès le quinzième jour. C'est au cinquantième jour qu'apparaît une phlegmatia alba dolens typique, bilatérale, imposant une immobilisation de plusieurs mois. Au cours de la discussion, M. Fiolle fait remarquer combien la phlegmatia devient fréquente et insiste sur le fait qu'elle perd ses caractères cliniques classiques.

Ovarites suppurées. — Les ovarites suppurées puerpérales sont l'objet d'un important travail de la part de Trillat, Michon et Dargent (*Gyn. et Obst.*, août 1935). Leur pathogénie est discutée; l'infection se propagerait par voie lymphatique pour les uns, par voie tubaire pour d'autres, par voie veineuse pour d'autres encore.

Au point de vue anatomique, il s'agit toujours de lésions unilatérales, centrales, constituées par une ou plusieurs poches de pus verdâtre et épais. L'utérus et la trompe sont intacts, mais le ligament large est souvent le siège de lésions de phlébite que l'on peut parfois percevoir au toucher. Enfin le sigmoïde congestionné, œdématié, adhère fréquemment à la lésion. Le germe en cause est presque toujours le streptocoque, rarement le colibacille ou l'entérocoque.

Le gonocoque n'a jamais été retrouvé dans le pus de l'abcès. Cliniquement, aucun symptôme n'est caractéristique ; c'est en général un diagnostic erroné que l'on redresse à l'intervention. Celle-ci doit être simple et se borner à l'exérèse de l'ovaire. La libération des adhérences sigmoïdiennes peut être laborieuse ; le drainage n'est de mise que si l'on constate des foyers de pelvi-péritonite ou si la poche est ouverte accidentellement. Les suites sont en général simples.

Irido-choroïdite purulente. — Balard et Viand (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, décembre 1934) rapportent deux cas d'irido-choroïdite purulente métastatique au cours de l'infection puerpétale. Les auteurs insistent sur la rareté de l'affection, dont Axenfeld ne put réunir que 155 cas. Dans les 2 cas qu'ils observèrent, l'apparition de la localisation oculaire fut précoce et annoncée par des signes fonctionnels.

Pour eux, ces lésions seraient surtout le fait des endocardites puerpérales ou des thrombo-phlébites suppurées. Dans tous les cas, le pronostic fonctionnel grave est dominé par le pronostic vital presque toujours fatal.

Traitement de l'infection puerpérale. — Lacomme (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, juillet 1935) a traité avec succès un cas grave d'infection post-partum par le

chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine. Il s'agissait d'une infection ayant débuté le douzième jour des suites de couches, chez une quartipare qui avait rompu ses membranes quarante-six heures avant l'expulsion du fœtus. Le trente-cinquième jour, le diagnostic de thrombo-phlébite pelvienne est porté; cependant, avant de tenter la ligature veineuse, l'auteur essaye le traitement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine à la dose de 12 comprimés à $0^{gr},25$ par jour pendant six jours, puis de 4 comprimés pendant trois jours. La cessation brusque des frissons et la baisse thermique sont très troublantes, de même que l'amélioration de l'état général, et malgré une phlébite du membre inférieur gauche, la malade put se lever le soixante-septième jour. L'action de ce médicament semble devoir retenir l'attention.

Lévy-Solal, au cours de la discussion, rapporte l'observation d'une infection grave, traitée précocement par le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, mais ayant abouti à la mort le douzième jour.

Hémorragies tardives. — Laffont et Izes (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, novembre 1934) communiquent l'observation d'une femme qui, après avoir présenté des suites de couches normales pendant dix-huit jours, présenta une élévation thermique à 39°,5 avec frissons, puis des hémorragies qui cédèrent au traitement médical (ergotine) ; dix-huit jours après le début des accidents infectieux, la malade entre à la maternité avec une température de 39°, des frissons; trois hémocultures restèrent négatives; après dilatation prudente aux bougies de Hégar, on vérifie la vacuité de l'utérus au doigt. A cause du jeune âge de la malade, les auteurs préfèrent le traitement médical à l'hystérectomie : instillation intra-utérine journalière de 20 centimètres cubes de filtrat-vaccin. Après quatre jours de traitement, les hémorragies avaient cessé, la température était redescendue à 38°. Le traitement fut interrompu deux jours, faute de filtrat. La température remonta à 40° et les hémorragies reprirent. Après quatre jours de traitement, les hémorragies cessèrent, la température revint à la normale. Cette observation, venant après celles publiées par Lévy-Solal et J. Ravina, leur fait préconiser le traitement par le filtrat-vaccin dans les cas à infection tardive à forme hémorragique ; le traitement agissant comme une vaccination générale, comme en témoignent les frissons et l'élévation thermique observés après chaque instillation intra-utérine.

R. Mahon (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, décembre 1934) a traité avec succès une forme métrorragique de l'infection puerpérale par l'hystérectomie associée au sérum de Vincent à haute dose.

Myxœdème à la suite d'un accouchement. — Schachter (de Bucarest) (*Gyn. et Obst.*, juillet 1935) rapporte un cas de myxœdème apparu quatre mois après un accouchement de sept mois et demi. Myxœdème typique avec somnolence, frilosité, aménorrhée, bouffissure du visage, métabolisme basal abaissé de 35 p. 100.

L'affection est nettement influencée dans le sens de l'amélioration par le traitement thyroïdien ou hypophyso-ovarien. Elle s'est aggravée lors d'une interruption de ce traitement.

IX. **Nouveau-né.** — **Liquide céphalo-rachidien chez le nouveau-né.** — Le liquide céphalo-rachidien chez le nouveau-né à l'état normal et dans des cas d'hémorragie méningée a été étudié par Tassovatz (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, novembre 1934) dans 104 cas.

Normalement clair le premier jour, le liquide céphalo-rachidien présente une légère xanthochromie parallèle à l'ictère physiologique et contient en outre presque toujours quelques rares globules rouges (30 à 60 par millimètre cube) ; les globules blancs sont surtout des macrophages. Il contient 0,40 à 0,50 p. 100 d'albumine et présente au repos un léger réticulum fibrineux. En cas d'accouchement prématuré ou dystocique, on observe deux ordres de lésions : œdème et hémorragie. L'œdème des méninges, assez rare chez le nouveau-né à terme, est très fréquent chez le prématuré, associé ou non à une légère hémorragie méningée. L'hémorragie méningée est rare chez le nouveau-né à terme et le rôle de la syphilis paraît minime à côté de celui du traumatisme.

Chez le prématuré, l'hémorragie méningée est fréquente et souvent grave; elle peut être légère : 800 à 2 000 globules rouges au millimètre cube avec augmentation de l'albumine à 0,70, 0,80 par litre, et elle se résorbe en six ou sept jours après une phase xanthochromique. Dans l'hémorragie moyenne, le nombre des globules rouges est de 5 000 à 100 000 par millimètre cube ; le liquide est rosé, incoagulable. En cas d'hémorragie méningée importante, le liquide céphalo-rachidien ne devient franchement rouge que lorsque le nombre des globules rouges atteint 100 000 par millimètre cube. Rapidement on voit apparaître une méningite aseptique aiguë évoluant en trois phases : 1° une phase de méningite aiguë apparue après vingt-quatre heures, caractérisée par une réaction leucocytaire avec prédominance de polynucléaires et présence de macrophages (5 p. 100) ; 2° une phase critique vers le sixième jour avec xanthochromie, globules rouges altérés et nombreux hémato-macrophages (50 à 60 p. 100) ; 3° une phase de convalescence avec diminution des éléments figurés et augmentation de l'albumine.

Infections chez le nouveau-né. — 1° ANGINE DIPHTÉRIQUE. — L'observation de Voron, Brochier et Contamin (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mars 1935) pose la question de la contamination possible du nouveau-né par les infections vis-à-vis desquelles il est classique de le considérer comme immunisé. Il s'agit d'un enfant extrait par césarienne après un travail prolongé.

Dès le cinquième jour apparaît un coryza fébrile, puis des plaques grisâtres caractéristiques, recouvrant le pharynx, la luette et le voile, avec ganglions

sous-maxillaires bilatéraux. Bacilles de Löffler longs dans le prélèvement. Ni la mère ni l'entourage ne sont porteurs de germes. Malgré la sérothérapie, l'enfant meurt, succombant plus à des phénomènes toxiques qu'à une gêne respiratoire mécanique qui a été peu marquée.

Dans tous les cas publiés d'angine diphtérique chez le nouveau-né, le coryza a toujours précédé l'angine ; il est strié de sang et doit faire soupçonner la diphtérie. Le pronostic de cette infection est très grave, puisque dans presque tous les cas signalés l'issue a été fatale malgré une sérothérapie intense et précoce.

2° VARICELLE. — F. Baron (Dijon) (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, janvier 1935) a accouché à terme une femme qui présentait une varicelle dont les premiers éléments étaient apparus au début du travail.

Au huitième jour, l'enfant, normal jusque-là, présente une éruption typique et meurt au onzième jour. L'auteur rappelle que la varicelle est exceptionnelle chez le nouveau-né, qu'elle représente souvent une maladie grave, enfin que l'incubation de la maladie étant en moyenne de quatorze jours, l'apparition de l'éruption au huitième jour permet de poser la question de la transmission transplacentaire.

3° INFECTION COLIBACILLAIRE. — J. Ravina (*Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, février 1935) rapporte un cas d'ictère grave congénital par infection colibacillaire transplacentaire. Il s'agit d'une secundigeste de vingt-cinq ans qui a présenté les signes nets d'une pyélonéphrite au cours de sa première gestation, avec récidive atténuée au cours de la gestation suivante, uniquement caractérisée par la présence de colibacilles dans l'urine. Le premier enfant est bien portant. Dès la naissance du second, on constate l'existence d'un ictère jaune orangé avec hypercoloration des urines, l'état général s'aggrave rapidement et l'enfant meurt au troisième jour, sans avoir eu de fièvre. L'examen anatomo-pathologique a montré l'existence d'une réaction inflammatoire suraiguë au niveau du foie, des reins et des poumons. L'urine prélevée par sondage montrait l'existence de colibacilles. Le Bordet-Wassermann était négatif. L'auteur conclut au diagnostic d'ictère grave colibacillaire, après avoir éliminé l'ictère grave de Lagrèze et l'ictère nucléaire de Schmorl en raison de l'absence de fièvre et d'hémorragie.

Rhenter (*Soc. Obst. et Gyn. de Lyon*, mars 1935) fait des réserves sur la prétendue immunité du nouveau-né et apporte à l'appui de sa thèse un cas de rougeole chez un enfant de neuf jours dont la mère avait été atteinte au lendemain de l'accouchement; un cas de scarlatine chez une enfant dont la mère avait été touchée autrefois par la maladie; un cas de varicelle chez un nouveau-né de trois semaines; enfin un cas de coqueluche un mois après la naissance.

Il y a bien des cas où la mère qui a été touchée antérieurement par l'infection en cours paraît incapable de transmettre son immunité à l'enfant.

Pemphigus épidémique. — Daveo et Bassargette (Nice) (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, février 1935), à l'occasion d'une épidémie récente, ont pu observer toute une série de cas intermédiaires entre la dermatite bulleuse discrète et bénigne, et la grande dermatite bullo-exfoliatrice amenant l'exfoliation presque totale (maladie de Ritter) ; ainsi se trouverait posée l'hypothèse de l'origine commune des deux affections.

Fracture de jambe au cours de la vie intra-utérine. — Ecalle et Suzor (*Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, mai 1935) rapportent l'observation d'une fracture de jambe, partiellement consolidée, constatée à la naissance, qui semble être le fait de traumatismes (chute en avant, transport de lourds fardeaux) qu'a subis la mère au cours de la grossesse, comme d'une prédisposition chez le fœtus, dont le squelette, quoique normal du point de vue morphologique, ne serait pas indemne de dysplasie (image plus claire d'un côté à la radiographie).

DES DIFFÉRENTS MODES D'ANESTHÉSIE DANS L'OPÉRATION CÉSARIENNE

PAR

A. BRINDEAU

Depuis que la plupart des gynécologues ont adopté la césarienne basse, la pratique de la césarienne s'est généralisée et le seul reproche que l'on pourrait faire à cette intervention est que les indications se sont par trop multipliées. Quoi qu'il en soit, il est indispensable de mettre la femme dans les meilleures conditions de succès.

Parmi celles-ci, la question de l'anesthésie est des plus importante. Beaucoup d'opérateurs restent fidèles à l'*anesthésie par inhalation* : chloroforme, éther, protoxyde d'azote, mélanges divers. Evidemment ce mode d'anesthésie présente des avantages dont le plus important est le sommeil complet qui permet à la femme de ne pas assister à son opération. Mais le chloroforme et l'éther ont des inconvénients dont le premier est de favoriser l'hémorragie opératoire, ce qui gêne pour l'extraction du fœtus et la mise en place des points de suture. En outre, l'anesthésie par inhalation présente des dangers ; ils sont rares pendant l'intervention, mais ils compliquent assez souvent les suites de couches (congestion pulmonaire, paralysie intestinale, dilatation d'estomac, infection provenant des voies respiratoires).

Les *barbituriques*, actuellement à la mode, ne sont guère employés dans l'opération césarienne. Pour obtenir une anesthésie générale il faut atteindre des doses fortes qui deviennent toxiques pour la mère et surtout pour le fœtus.

Les anesthésies *locales* et *régionales*, qui s'emploient de plus en plus en chirurgie viscérale, sont de mise dans la césarienne.

Voyons quels sont les résultats obtenus. Nous savons que la sensibilité de la paroi abdominale sous-ombilicale est due aux nerfs intercostaux inférieurs et aux nerfs lombaires. Nous savons également que l'innervation des organes génitaux internes provient du plexus hypogastrique formé par le grand sympathique, quelques filets du pneumogastrique et les II, III et IVe sacrés. Des expériences physiologiques ont nettement montré que la section de la moelle lombaire amenait l'insensibilité de l'utérus et provoquait la *rétraction violente* et même la contraction de l'organe gravide. Chose également intéressante pour nous accoucheurs, si le corps utérin se rétracte violemment le col se paralyse ; cette paralysie si importante dans certaines opérations purement obstétricales n'offre du reste aucun avantage sur la césarienne. Comme la rachianesthésie provoque les mêmes phénomènes physiologiques que la section de la moelle nous comprendrons immédiatement quels en sont les avantages. Mais voyons d'abord ce que peut donner l'*anesthésie locale*.

Il y a longtemps que Reclus et Bar avaient essayé de pratiquer la césarienne corporéale sous anesthésie locale, mais les résultats avaient été peu encourageants. Dans ces dernières années, sous l'influence des chirurgiens spécialisés en chirurgie viscérale, on s'attacha à régler les principes de l'anesthésie locale ; ils consistent principalement à injecter une grande quantité de liquide très dilué. La majorité des opérateurs ont adopté la solution de novocaïne à 1 p. 200.

De Lee et son élève Greenhill ont publié les résultats d'une longue série de césariennes pratiquées sous anesthésie locale. Voici quel est leur procédé. Ils commencent par faire une piqûre de morphine, puis à l'aide d'une longue aiguille ils anesthésient la paroi abdominale sous-ombilicale en infiltrant les tissus plan par plan. L'opérateur attend un quart d'heure avant d'inciser la peau et les muscles ; il anesthésie le péritoine pariétal et la séreuse qui recouvre le segment inférieur. Celui-ci est incisé et l'on arrive directement sur la tête fœtale que l'on extrait au forceps. La quantité de liquide injectée est importante : 200 à 300 grammes d'une solution de novocaïne à 1 p. 200. Ces auteurs, grâce à leur longue pratique, ont pu arriver à opérer ainsi 92 p. 100 des femmes césarisées. Les suites opératoires sont des plus simples, mais ce mode d'anesthésie ne présente pas les avantages physiologiques de la rachi : c'est-à-dire la rétraction violente de l'utérus.

Nous rapprocherons de l'anesthésie locale, l'*anesthésie régionale* qui consiste à encadrer la paroi abdominale d'une série d'injections traçantes pratiquées plan par plan. Cette méthode nous a donné d'assez beaux résultats dans quelques cas particuliers.

Certains gynécologues ont essayé de bloquer les racines rachidiennes en infiltrant celles-ci au niveau des trous de conjugaison. Il faut alors, pour obtenir une anesthésie complète, infiltrer les racines des nerfs dorso-lombaires et les racines sacrées. Je ne parlerai pas de la méthode paravertébrale qui consiste à pousser une longue aiguille sous les apophyses transverses des vertèbres ; elle semble assez compliquée. Il est préférable d'employer l'*anesthésie épidurale* suivant le procédé de Dogliotti repris dernièrement par Chomé et Richard. C'est ce que ces auteurs appellent l'épidurale sacrée *haute*. La malade étant placée dans la position génu-pectorale, on repère l'hiatus sacré puis on enfonce une aiguille *courte* (5 centimètres) dans l'espace épidural. Il faut alors injecter 50 centimètres cubes d'une solution de novocaïne à 1,2 p. 100 (1). En employant cette assez grande quantité de liquide, l'anesthésie remonte jusqu'à D^5, c'est-à-dire que l'on peut pratiquer largement la laparotomie sous-ombilicale, suffisante pour la césarienne basse. D'après Chomé et Richard, ce mode d'anesthésie serait suffisant et non dangereux pourvu que l'aiguille ne soit pas trop longue. Tous les accidents mortels qui ont été signalés ont été dus à la pénétration du liquide dans le sac dural.

Depuis 1923 j'emploie toujours la *rachi-anesthésie* dans la césarienne, à moins d'impossibilité ou de contre-indications. Certains de mes collègues m'ont suivi dans cette pratique et en ont retiré de grands avantages. Il faut savoir, en effet, que cette anesthésie réalise un idéal physiologique :

(1) Voici la formule de la solution :

Ampoule n° 1.

Scurocaïne	60 centigrammes.
Adrénaline...............	VII gouttes.
Eau distillée.............	10 centimètres cubes.

Ampoule n° 2.

Bicarbonate de soude	$0^{gr},15$
Chlorure de sodium.......	$0^{gr},10$
Eau distillée.............	20 centimètres cubes.

On verse les deux ampoules dans un verre et l'on injecte tout le mélange.

rétraction utérine amenant une hémostase parfaite, relâchement abdominal complet, action nulle sur le fœtus. Les suites opératoires sont sans histoire. Mais, comme toute méthode, elle n'est pas exempte de critiques. Parmi les petits inconvénients nous citerons la difficulté ou même l'impossibilité de la ponction lombaire qui s'observe parfois chez les rachitiques présentant de la scoliose lombaire, quelques « ratés », enfin surtout la pusillanimité de certaines femmes qui ne veulent pas « assister à leur opération ». Malheureusement la rachianesthésie peut provoquer la mort et, chose terrible, la mort subite sur la table. Je sais bien que cet accident est rare (1 sur 1 000 ou 1 500), mais il effraie un certain nombre d'opérateurs. Et pourtant si l'on tient compte de toutes les causes de mort dans la césarienne on s'aperçoit qu'un certain nombre des malades meurent du fait de l'anesthésie générale : infection pulmonaire, paralysie intestinale, intoxication hépatique, hémorragies par inertie utérine, etc. En tout cas l'on peut dire que les complications secondaires de la rachianesthésie sont absolument exceptionnelles chez les femmes césarisées.

Quel procédé employons-nous ? Il est très simple : le plus souvent nous faisons une piqûre de morphine à la femme, une demi-heure avant l'opération, puis nous pratiquons notre ponction lombaire dans le 4e ou 5e espace lombaire ; nous ne laissons pas écouler de liquide et injectons un centimètre cube et demi d'une solution de novocaïne à 8 pour 150. En général, nous faisons une injection intraveineuse d'une solution aqueuse de camphre. On peut commencer l'opération un quart d'heure après la piqûre de novocaïne. Le plus souvent la femme reste calme et ne sent absolument aucune douleur ; rarement elle s'agite un peu au moment de l'extraction du fœtus ou de la délivrance par expression : quelques bouffées de chloroforme suffisent à calmer cette courte période d'agitation.

Dans ces dernières années on a essayé de remplacer la novocaïne par un autre anesthésique : la percaïne par exemple. Ce médicament est beaucoup plus toxique que la novocaïne, mais il a l'avantage de pouvoir être employé très dilué. Jones a décrit (1) minutieusement une méthode qui a pour but de localiser l'anesthésie dans le segment de moelle qui correspond à la région où doit porter l'intervention. Cette méthode est assez délicate à employer, et quoique théoriquement elle semble moins dangereuse, on a pourtant signalé des accidents mortels.

(1) Voy. pour les détails de la méthode de Jones la communication de SABATÉ au *Congrès des gynécologues de langue française*, Paris, 1933.

Voyons maintenant quels sont les résultats de la rachianesthésie telle que nous la pratiquons. Depuis 1922 nous avons a signaler 3 morts pendant l'opération. L'une de ces malades était une brightique obèse, les deux autres ne présentaient rien à signaler. Les deux premières ont été anesthésiées à la stovaïne, pour la troisième nous avions employé la novocaïne en cristaux avec dissolution extemporanée dans le liquide céphalo-rachidien. Depuis 1930 nous nous servons de la solution de novocaïne à 8 pour 100 et nous n'avons plus eu d'accidents.

Pour nous rendre compte de nos résultats, nous avons établi la statistique de nos 100 dernières césariennes pratiqués à la clinique Tarnier du 15 juin 1934 au 31 octobre 1935.

L'anesthésie a été bonne chez 84 femmes, assez bonne chez 4. Dans 12 cas nous avons été obligés de donner l'anesthésie générale soit que la ponction lombaire n'ait pas été possible, soit que l'anesthésie ait été à peu près nulle. Ni décès de femme ni alerte sérieuse. Hémorragie nulle pendant l'opération ; dans 6 cas seulement nous avons noté : hémorragie légère. Les enfants sont sortis vivants sauf 6, dont 3 prématurés et 2 nés à la suite de césarienne pour placenta prævia. Quant aux causes qui ont provoqué l'hystérotomie, elles montrent qu'elles ont été diverses : viciations pelviennes, 68 ; présentation de l'épaule (dont 3 bassins rétrécis), 7 ; placenta prævia, 5 ; présentation du siège (dont 2 bassins rétrécis), 5 ; kyste prævia, 3 ; fibrome prævia, 3 ; prééclampsie, 2 ; cardiopathie, 2 ; excès de volume fœtal, 2 ; mort habituelle du fœtus, 1 ; procidence du cordon 2 (dont 1 bassin rétréci). A noter que la grande majorité des femmes atteintes de viciation pelvienne avaient subi une longue épreuve du travail, et que certaines d'entre elles étaient dans un état grave (hémorragie, albuminurie).

***

En résumé, malgré la possibilité, très rare croyons-nous, de la mort subite dans la rachianesthésie, nous restons fidèle à ce mode d'analgésie dans l'opération césarienne. Cette intervention est tellement différente sous rachi que nous ne saurions trop la recommander. Les suites opératoires sont parfaites et l'on ne voit pas se produire les accidents consécutifs à l'anesthésie générale, accidents qui peuvent entraîner la mort. La rachi présente encore l'avantage de ne pas être un inconvénient, tout au contraire, lorsque l'on est obligé de pratiquer une opération complémentaire (myomectomie, hystérectomie.) Nous

conseillons l'anesthésie locale chez les femmes dont l'état général est très grave, principalement dans les cas de petites césariennes dans le but d'interrompre une grossesse et de lier les trompes (cardiopathie, mal de Bright).

Nous réservons l'anesthésie générale aux cas suivants : 1° refus de la femme de subir la rachi ; 2° ponction lombaire impossible ; 3° rachi-anesthésie insuffisante. Ajoutons que ces cas deviennent, pour nous, de plus en plus rares.

En terminant, nous insisterons sur le fait qu'une opération césarienne ne doit pas être pratiquée à la légère ; mais quand elle est indiquée, la rachi est actuellement le meilleur mode d'anesthésie. La crainte de la mort subite ne doit pas effrayer l'opérateur, puisque, tout compte fait, la facilité avec laquelle se pratique l'intervention et la bénignité des suites de couches amènent un pourcentage de guérisons supérieur.

LA FEMME DE PLUS DE QUARANTE ANS DEVANT LES DIVERSES PHASES DE LA PUERPÉRALITÉ

PAR

J. VORON et **A. BROCHIER**

Professeur de clinique obstétricale Chef de clinique obstétricale
à la Faculté de médecine de Lyon.

L'observation clinique journalière d'une pratique obstétricale déjà longue avait conduit l'un de nous à envisager comme sérieux, sinon quelquefois grave, le pronostic général des diverses phases de la puerpéralité chez les femmes âgées.

Cette impression d'ensemble devait être confirmée par l'étude des statistiques de la clinique obstétricale de Lyon. Mais, afin de nous limiter, et d'être aussi exacts que possible, nous n'avons effectué de recherches que depuis les cinq dernières années, c'est-à-dire depuis le moment où apparurent des techniques chirurgicales nouvelles et couramment employées actuellement qui permettent de modifier considérablement une évolution et un pronostic qui n'auraient pas connu, il y a vingt ans par exemple, de telles possibilités heureuses. Enfin, ce n'est pas à toutes les femmes âgées en état puerpéral que nous nous sommes reportés ; nous avons placé à quarante ans la limite d'âge inférieure, étant bien entendu que nous ne fixons pas là un jour précis, mais une époque en deçà de laquelle notre étude ne pénètre pas.

Nous avons ainsi recueilli 370 observations de femmes en état puerpéral sur un total général de 6 237 accouchements observés à la clinique obstétricale pendant les cinq années qui ont servi de base aux recherches..

Ces 370 observations nous semblent une base suffisante pour asseoir notre étude des différentes phases de l'état puerpéral chez la femme âgée de plus de quarante ans. L'âge des femmes dont les observations furent retenues, sans aucune autre documentation, oscille entre quarante et quarante-huit ans. Les 370 cas concernent cinquante et une primipares et trois cent dix-neuf multipares.

***

Historique. — La question a de tout temps préoccupé les obstétriciens et, bien que les avis soient partagés, la majorité des auteurs considèrent comme plus dangereux l'accouchement chez les femmes ayant dépassé la quarantaine.

La doctrine des anciens accoucheurs était pessimiste, et nous n'en voulons pour preuve que la phrase qui revient sans cesse dans les écrits, de Soranus d'Ephèse à Avicenne : « *Mulieres annis confectæ..., mulier post annum quintum et vigesimum primo concipiens, mulier nimis annosa ut cum excessit 40 annos... mulier annosior..., senescentes mulieres difficillime pariunt.* »

Point n'est besoin, car elle concerne seulement la primipare âgée, de citer à nouveau la fameuse phrase imagée de Dionis sur la comparaison entre les gants faits de peau de brebis jeune et vieille. Point n'est besoin de citer à nouveau Mauriceau qui fait porter tout le poids des dystocies de la primipare âgée sur l'ankylose coccygienne.

Capuron, le premier, en 1823, admet que la dystocie des femmes âgées est due à la lenteur de la dilatation du col. Mme Lachapelle envisage, à l'encontre des précédents, un nombre de dystocies absolument comparable chez les jeunes et chez les vieilles, et Depaul, Moreau, Cazeaux, Joulin pensent et écrivent comme elle.

En réalité — et nous citerons seulement pour en terminer la thèse optimiste de Coccio en 1875, — tous ces travaux et toutes ces recherches ne concernent que la primipare âgée. Or, chez les femmes âgées en état puerpéral, il n'y a pas que des primipares ; cela est si vrai que dans un autre ordre d'idées, mais voisin cependant de celui qui nous occupe, Ovide, en 1932, dans un travail qui analyse 300 observations de grandes multipares presque toutes âgées, note la fréquence des dysto-

cies par présentations anormales ou insertion vicieuse du placenta et par anomalies de la contraction utérine.

***

Si bien que nous croyons que dans le pronostic de la puerpéralité chez les femmes ayant dépassé la quarantaine entrent toute une série de facteurs : primiparité et manque de souplesse des parties molles ou du coccyx, multiparité et atonie utérine avec leurs conséquences sur la présentation et la marche du travail. Ajoutons à ces causes d'ordre local, pourrait-on dire, le fait qu'une femme ayant dépassé quarante ans a plus de chances d'avoir été, au cours de sa vie plus longue, touchée par des infections ou des intoxications diverses; que son système circulatoire a plus de chances que celui d'une femme jeune de présenter des tares fonctionnelles ou anatomiques ; on comprendra comment la femme de plus de quarante ans, qu'elle en soit ou non à sa première grossesse, se présente devant la puerpéralité avec le lourd poids de son plus long passé.

***

Nous étudierons donc dans quatre chapitres différents, chez les femmes ayant dépassé la quarantaine :

La grossesse ;
L'accouchement ;
La délivrance ;
Les suites de couches.

I. **Étude de la grossesse**. — Le nombre des femmes de quarante ans et au delà devenant enceintes ne se traduit pas dans les statistiques par un chiffre infime. Nos 370 observations ont été recueillies sur cinq années de pratique de la clinique obstétricale de la Faculté de médecine de Lyon, c'est-à-dire sur un nombre total de 6 237 accouchements. La proportion des gestations menées à terme ou au voisinage du terme atteint donc, pour les cas qui nous occupent, 5,8 p. 100 de la totalité des gestations observées dans une Maternité. Il faut d'ailleurs reconnaître le nombre important de grandes multipares qui entrent dans notre chiffre total. Dès qu'on aborde l'étude de la gestation et même du travail chez de telles gestantes, on est obligé de faire une différence entre ce qui se passe chez les primipares et chez les multipares. Quelques points restent, chez les unes et chez les autres, comparables ; d'autres points de comparaison ne sont plus possibles, aussi sommes-nous obligés, dans la presque totalité des chapitres que nous allons maintenant envisager, de séparer nettement les premières des secondes.

La proportion des présentations céphaliques fléchies est absolument la même que dans les cas ordinaires chez les primipares, soit environ 96 p. 100, pourcentage qui chez les multipares s'abaisse à 88 p. 100 environ, 12 p. 100 étant consacrés à des présentations défléchies de la tête au premier rang desquelles se place la présentation de la face (1 p. 100) et celle du front avec une proportion égale, et surtout à des présentations transversales atteignant le triple de ce qu'envisagent Farnier et Chantreuil, soit environ 2,5 p. 100. Le reste du pourcentage a trait aux présentations du siège, dont le nombre important atteint 7,21 p. 100, chiffre très au delà de ce que l'on trouve dans les classiques, puisque Pinard envisage 2 p. 100 et Farnier et Chantreuil un peu plus de 3 p. 100.

Or, si l'on recherche chez de telles femmes porteuses de présentations irrégulières ou vicieuses une angustie pelvienne capable d'expliquer une telle fréquence de ces anomalies, on est loin de la trouver avec une constance suffisante. Rien n'est concluant dans cet ordre d'idées. La seule atonie de l'utérus paraît être en cause.

Peut-être faudrait-il observer chez les multipares une plus grande fréquence de la gemellité ; encore que, sans vouloir l'expliquer, elle semble facilement compréhensible, il ne paraît rien y avoir là de particulier à l'âge, les primipares ayant dépassé la quarantaine ne sont guère plus que les autres primipares porteuses de grossesses gémellaires (1,96 p. 100).

Les complications observées au cours de la gestation se présentent chez nos malades avec une fréquence assez importante : 10 p. 100 d'albuminuriques et 2 p. 100 d'éclamptiques suffisent, semble-t-il, à montrer combien est mal supportée une grossesse chez les femmes que nous avons étudiées.

Il reste à envisager une complication de la grossesse qui nous a paru présenter une fréquence particulière chez nos malades : l'insertion vicieuse du placenta sur le segment inférieur. Cette insertion vicieuse s'est produite 9 fois, soit dans environ 3 p. 100 des cas. Quatre fois il s'est agi d'insertion centrale et cinq autre fois d'insertion latérale ou marginale. La proportion vraiment importante valait d'être notée. Elle grève évidemment le pronostic fœtal et aussi le pronostic maternel.

II. **L'accouchement**. — La durée du travail est augmentée chez nos malades par rapport aux données classiques.

Si nous admettons avec Varnier une durée totale du travail de 13 h. 30 chez la primipare et de 7 h. 30 pour la multipare, la moyenne obtenue par nous atteint 27 heures pour les premières et près de 10 h. 30 pour les secondes. Nous ne nous dissimulons pas ce que de telles comparaisons ont d'artificiel, nous constatons cependant une différence moyenne telle qu'il nous est impossible de la passer sous silence.

Du fait de la durée du travail, du fait des présentations irrégulières ou vicieuses plus fréquemment rencontrées, du fait aussi de la rigidité des parties molles chez la primipare ou de l'atonie utérine des grandes multipares, les interventions destinées à extraire le fœtus sont-elles plus fréquentes dans nos observations ?

Sans aucun doute, nous ne pouvons répondre que par l'affirmative : 10 p. 100 d'extraction fœtale par le forceps (37 interventions sur 370 observations), 3 basiothripsies (soit 0,8 p. 100) et 9 hystérotomies basses (soit 2,5 p. 100) dont 7 pour rétrécissement du bassin, une pour insertion vicieuse du placenta et une enfin pour rigidité anormale du col chez une femme multipare ayant subi trois ans auparavant une amputation cervicale.

Le nombre des versions podaliques a atteint près de 4 p. 100, c'est dire le nombre de dystocies justiciables de cette intervention que nous avons pu rencontrer pour une cause ou pour une autre.

Somme toute, nous avons été obligés d'intervenir pour terminer artificiellement un accouchement dans 72 cas sur 370 accouchements, et nous arrivons ainsi à un pourcentage jusqu'ici non encore signalé dans la pratique courante d'une Maternité de près de 20 p. 100 d'interventions allant depuis l'application de forceps au bas de l'excavation jusqu'à la césarienne basse suivie ou non d'hystérectomie.

Afin de ne pas alourdir l'exposé purement objectif que nous voulons faire, nous ne voulons pas entrer dans l'étude complète des causes qui entraînent chez de telles malades une pareille diminution des capacités parturientes. Nous citons simplement des faits et des chiffres que tous les obstétriciens pourront retrouver dans leur pratique.

III. **La délivrance.** — Sa durée, lorsqu'elle doit s'effectuer spontanément, reste dans les limites ordinaires, mais, par contre, elle ne s'effectue que rarement de façon spontanée. Ainsi une hémorragie observée pendant la période des contractions oblige à une délivrance manuelle dans près de 8 p. 100 des cas et une rétention totale du délivre oblige à la même intervention dans 2 p. 100, soit au total un pourcentage de 10 p. 100 des observations dans lesquelles se posa l'indication d'une délivrance artificielle.

IV. **Les suites de couches.** — Nous en arrivons au point le plus caractéristique et peut-être aussi le plus important de notre étude.

Si, en effet, malgré les difficultés de l'accouchement et de la délivrance, une surveillance soigneuse du travail, des indications opératoires bien posées et une impeccable technique peuvent venir à bout de l'immense majorité des difficultés de ces phases, il est souvent plus difficile de triompher des accidents que comportent les suites de couches. Or, celles-ci sont plus fréquemment troublées, après la quarantaine, qu'elles ne le sont dans l'ensemble, avant cet âge. La morbidité est fréquente, souvent sérieuse ; la mortalité atteint chez de telles malades des chiffres impressionnants dont les progrès de l'obstétrique nous avaient, semble-t-il, à jamais délivrés.

MORBIDITÉ ET MORTALITÉ DANS LES SUITES DE COUCHES. — Sans en rechercher les causes qui demanderaient une étude plus longue et sur lesquelles nous reviendrons dans des travaux ultérieurs, nous ne voulons exposer aujourd'hui que des faits.

Envisagée dans son ensemble, la morbidité des suites de couches atteint chez nos malades 25 observations, soit près de 7 p. 100.

La mortalité se présente, ainsi que nous le disions plus haut, avec une fréquence qui pourrait paraître de nos jours presque paradoxale.

Trois primipares sont mortes (5,88 p. 100), l'une par hémorragie due à un placenta prævia central imposant d'urgence une manœuvre de Braxton Hicks ; la seconde par inertie utérine incoercible après une césarienne basse et que l'hystérectomie d'urgence fut impuissante à sauver ; la troisième enfin est morte de septicémie puerpérale. La mortalité est moins grande chez les multipares, mais elle atteint cependant 1,88 p. 100. Deux de nos multipares sont mortes par hémorragie de la délivrance (inertie utérine après la délivrance), les autres sont mortes d'infection puerpérale (embolie foudroyante, septicémie, thrombo-phlébite pelvienne suppurée).

Point n'est besoin d'insister sur une comparaison avec les statistiques actuelles de mortalité pour se rendre compte de l'effroyable pronostic auquel peuvent être soumises des femmes qui commencent une grossesse après leur quarantième année.

*
* *

Nous terminerons l'exposé de nos résultats par quelques considérations sur la valeur des nouveau-nés issus des mères dont nous avons étudié le comportement au cours des différentes phases de leur puerpéralité tardive. Il nous est difficile, sinon impossible, de savoir ce que représente, dans le cours de la vie, la valeur sociale des enfants ainsi mis au monde, leur état de santé, leurs réactions vis-à-vis des diverses affections qui peuvent les atteindre. Pour nous en tenir à la moyenne des douze premiers jours de la vie, période pendant laquelle une accouchée séjourne dans la Maternité, nous avons constaté une mortalité moyenne de plus de 12 p. 100 qui concerne uniquement les mort-nés ou les enfants morts dans les douze premiers jours de la vie.

*
* *

En présence de pareils résultats franchement mauvais quant à l'avenir des accouchées, quant à la vitalité immédiate des enfants nés après la quarantième année de leur mère, quelle doit être la pensée de l'accoucheur ?

De cette étude statistique se dégage pour nous l'idée du danger indéniable que courent les femmes qui, sur la fin de leur vie génitale, voient apparaître une première ou une ultime grossesse.

S'il n'est pas au pouvoir des médecins d'empêcher l'apparition de gestations à cet âge, du moins doivent-ils connaître les dangers auxquels elles exposent ; ils doivent être d'autant plus angoissés que le long passé des gestantes a pu, chez elles, laisser des tares pathologiques plus ou moins connues d'eux, et qui seront encore des facteurs d'aggravation du pronostic.

S'ils étaient consultés à ce sujet, il serait, semble-t-il, de leur devoir d'avertir les malades de la gravité possible d'une gestation survenant à cette période. Souvent, hélas ! ils ne pourront que constater un fait accompli, mais les ennuis à prévoir justifient pleinement l'obligation de ne se charger de l'accouchement que dans un milieu adapté et spécialisé.

Il y a de plus une importance sociale à ce que ces faits soient connus. Souvent, les gestantes âgées sont des multipares et parfois de grandes multipares. Une ultime grossesse peut être, chez elles, l'origine d'accidents graves, même mortels, dont l'importance sociale ne doit pas échapper à ceux qui sont chargés de les conseiller et de surveiller leur santé.

REVUE ANNUELLE

LA GYNÉCOLOGIE EN 1935

PAR MM.

S. HUARD et **R. PALMER**

Chirurgien des hôpitaux de Paris. — Chef des travaux de gynécologie à la Faculté de médecine.

Parmi les nombreux travaux intéressants sur la gynécologie parus en France depuis décembre 1934, et à l'étranger depuis le début de la même année, nous avons résumé ou signalé ceux qui nous ont paru apporter des notions nouvelles, ou indiquer une orientation nouvelle dans la thérapeutique.

Méthodes d'exploration.

Exploration radiologique. — On a essayé de différents côtés d'appliquer à l'*hystérographie* l'emploi des colloïdes opaques pour obtenir la représentation du *relief de la muqueuse utérine* [Gilbert, Meylan, Kardunka et Bardet (1) ; Hamant et Chalnot (2)]. Il n'apparaît pas encore que cette méthode présente un avantage sur la méthode classique au lipiodol.

Clason, de Stockholm (3), recommande l'emploi de la *stéréo-radiographie* dans les hystéro-salpingographies au lipiodol.

Enfin la *radiographie de la selle turcique* joue un rôle de plus en plus important, notamment dans l'examen des femmes stériles ou aménorrhéiques, pour aider à dépister les cas où l'on doit soupçonner une origine hypophysaire. On se reportera notamment à l'article de Bokelman (4).

Exploration hormonale. — Le *diagnostic biologique de la grossesse* a fait l'objet ici même (5) d'une revue générale très complète de Serdaris. Pour la réaction de Friedmann-Brouha sur la lapine, on trouvera dans la thèse de M[me] Bousquet-Openheim (6) un exposé très clair de la technique du dosage des hormones gravidiques en unités-lapin-Brindeau (U. L.B.) et de ses applications pratiques dans la grossesse normale et pathologique.

Mais ce n'est plus là qu'une partie des explorations hormonales. On trouvera dans la thèse de Jurblum (7) un exposé d'ensemble sur *la recherche et le dosage dans le sang et surtout dans l'urine de la folliculine et des complexes hormonaux antéhypophysaires* en dehors de l'état de grossesse, chez la femme adulte normale, à la ménopause et dans diverses conditions pathologiques.

Depuis ce travail, Kurzrok, de New-York (8), a pu mettre en évidence, chez dix femmes jeunes normales, une élimination urinaire brusque de *complexe hormonal antéhypophysaire* entre le dixième et le treizième jour du cycle menstruel ; l'ovulation surviendrait vingt-quatre heures plus tard. Moricard et Vila (9) ont retrouvé cette même élimination intermenstruelle simultanée de la méiose et de l'ovulation ; mais ils ont aussi mis en évidence pendant la durée de la menstruation une deuxième

période d'élimination urinaire de complexes hormonaux antéhypophysaires, et discutent à ce sujet le rôle possible de l'hypophyse dans le mécanisme de la menstruation.

D'autre part, Loewe (10) a réussi à déceler chez la femme normale, entre le vingtième et le vingt-cinquième jour du cycle menstruel, une unité-lapin d'*hormone lutéinique* pour vingt litres d'urine.

Les lecteurs de *Paris médical* trouveront dans le numéro du 10 août 1935 un exposé d'ensemble de Moricard sur la question des hormones sexuelles femelles : folliculines, lutéine, mitosines.

Vulve et vagin.

Vulvo-vaginite gonococcique des petites filles. — On sait combien sont rebelles les vulvo-vaginites des petites filles.

Crossen (11) a tenté de les guérir par la *diathermie*, avec une plaque présymphysaire et une électrode vaginale munie d'un thermomètre, en faisant des séances de vingt minutes à 45°. La guérison a demandé au moins un mois dans les cas subaigus, et quatre mois dans les cas aigus.

Lewis (12), dont les résultats sont confirmés par Hubermann (13), propose de les traiter par la *folliculine*. Ils font des injections quotidiennes (une à trois) de 50 unités-rat de theelin pendant dix jours. On obtient ainsi un épaississement de l'épithelium vaginal, qui devient réfractaire au gonocoque ; avec de simples lavages au sérum physiologique, les pertes disparaissent en une à trois semaines ; le traitement s'accompagne d'un gonflement douloureux des seins et de congestion de la vulve, mais sans hémorragie utérine ; tous ces signes ont disparu au bout de six semaines, et la guérison reste acquise. On pouvait se demander si ce traitement folliculinique ne pourrait avoir d'inconvénients pour l'ovaire ; Allen (14) a démontré que ces craintes étaient sans fondement aux doses employées.

Vaginites trophiques de l'adulte. — Ce même rôle trophique de la *folliculine* se retrouve dans certaines vaginites trophiques de l'adulte. Ainsi Labhardt (15), dans les *vaginites granuleuses* chez des femmes hypoménorrhéiques obtient de bien meilleurs résultats quand il associe à l'acide lactique et au dévégan les injections de *folliculine*. Ainsi également Kaufmann (16) dans un cas de *vaginite ulcéreuse*, chez une femme de trente-trois ans aménorrhéique, obtient la guérison en vingt-trois jours par la *folliculine* seule (600 000 unités de progynon) ; les ulcérations récidivent après cessation du traitement, et guérissent définitivement par un deuxième traitement folliculinique analogue.

Prurit vulvaire. — De même, dans le *prurit vulvaire*, Labhardt (17) incrimine surtout l'insuffisance ovarienne, qui est prouvée soit par l'apparition à la période ménopausique, soit par l'hypoménorrhée associée ; il trouve toujours chez ces femmes de petites taches leucoplasiques discrètes qui signent la nature trophique du syndrome, et c'est par la *folliculine* qu'il obtient les meilleurs résultats.

Atrésies et atrophies vaginales de castration. — Proust, Moricard et Palmer (18) publient un cas d'*atrésie vaginale* secondaire à une hystérectomie totale, et rendant tout coït impossible. Par injection de 30 *milligrammes de benzoate de folliculine*, ils obtiennent un *effet de développement vaginal* évident, rendant le coït à nouveau possible. Ce sont des doses de cet ordre qu'il faut employer pour obtenir sur le vagin des effets morphologiques évidents, d'autant qu'il s'agit ici d'une thérapeutique intégralement substitutive.

Les *atrophies vaginales secondaires à la disparition de la fonction ovarienne* sont étudiées dans la thèse de Grauzam (19). Ces atrésies rendant le coït impossible sont plus fréquentes (17 p. 100 environ) et plus graves après la castration chirurgicale ou rœntgenienne qu'après la ménopause spontanée.

Parfois même elles débutent déjà avant la ménopause proprement dite (Manzi) (20).

Absence du vagin. — Les lecteurs de *Paris médical* se rappellent le bel article du professeur Forgue, préconisant l'emploi des greffes de Thiersch pour la création d'un néo-vagin (21). C'est le procédé auquel se rallient la plupart des auteurs qui ont publié sur la question en 1935. Une des plus belles observations est celle de Westman (22), qui a pu dans un deuxième temps implanter par voie abdominale l'utérus, qui par exception était bien développé, dans la paroi antérieure du néo-vagin. Un point intéressant du travail de Matwejew (23), qui emploie des lambeaux cutanés pédiculés, c'est la « vaginisation » que subit la peau invaginée (disparition des poils et des glandes sudoripares, absence de kératinisation).

Enfin Kleitsman, de Tartu (24), a eu l'idée, après avoir créé entre l'urètre et le rectum une cavité de dimensions convenables, de la tapisser avec du *vernix caseosa* sur prothèse. Seize jours plus tard l'épidermisation était obtenue, et deux mois après le néo-vagin permettait un coït facile, et la muqueuse montrait, sur une biopsie, une structure vaginale typique.

Périnée.

Dans le traitement de la déchirure périnéale complète, Johnson (25) insiste sur la *réfection du sphincter anal*. Si on ne prend pas certaines précautions, le sphincter rétracté ou bien lâche à la première défécation, ou bien provoque une dyschézie persistante. Aussi recommande-t-il la dilatation per-opératoire du sphincter reconstitué.

Dans le prolapsus total des femmes âgées, Brocq et Mlle Dupeux (26) recommandent, chaque fois qu'il peut être accepté, le *cloisonnement très large du vagin*, complété par une petite périnéorraphie postérieure. Sur 10 malades revues, il a 8 guérisons parfaites, une récidive due à une opération incomplète, et un cas d'épithélioma du col.

Dans les formes moins accentuées, chez des femmes à la ménopause mais conservant une vie génitale, Michel et Rousseaux (27) préconisent, comme le

Pr Lenormant, l'opération de Bouilly, mais ils ne font pas de curettage préalable, et rarement la pexie.

Col utérin.

Le traitement des cervicites chroniques. — Le *traitement des cervicites chroniques* a fait l'objet d'un excellent rapport de Labry et Villar au Congrès de l'Association des gynécologues et obstétriciens de langue française, à Alger (28) ; il a été résumé dans le *Paris médical* du 18 mai 1935.

Dans les déchirures complètes du col, Gaifami (29) recommande la *trachélorraphie de Pestalozza*, qui est caractérisée par le dédoublement des lambeaux en suivant exactement la limite entre la muqueuse cylindrique ectropionnée à laquelle on laisse une doublure fibro-musculaire suffisante, et les tissus du museau de tanche. Une première série de points au catgut fin, noués dans la lumière, reconstitue la muqueuse intracervicale ; une deuxième série, à la soie, reconstitue la face externe du museau de tanche.

Parmi les *amputations du col*, le seul procédé recommandé par tous les auteurs est l'*évidement conoïde de Poney-Forgue-Sturmdorff* [voy. notamment Waldeyer (30) et le perfectionnement technique de Villard (28)].

Le diagnostic précoce du cancer du col et les lésions précancéreuses. — Forgue (31) a attiré l'attention des gynécologues français sur le test à l'iode de Lahm-Shiller et sur la colposcopie d'Hinselmann.

Bandilla (32) apporte la statistique du service d'Hinselmann, où ont déjà été pratiquées plus de *dix mille colposcopies*, qui ont révélé 3 p. 100 d'épithéliums atypiques, dont un cinquième étaient déjà de petits cancers ; on a pu, tant la lésion était incipiens, se contenter d'une amputation du col.

Henriksen, de Baltimore (33) s'est attaché à l'étude des *lésions proprement précancéreuses* du col ; il estime que ce terme ne doit s'appliquer qu'à des processus qui conduisent souvent mais non obligatoirement au cancer ; sinon, ce sont des cancers au début. Il a suivi « conservativement » 50 cas de lésions précancéreuses. Dans la métaplasie (caractérisée par la seule kératinisation de surface), il a vu se développer un cas de cancer. Dans la leucoplasie (caractérisée en plus par l'hyperplasie de la basale et par l'infiltration inflammatoire sous-épithéliale), il n'a rencontré aucun cas de cancer, mais n'en nie pas la possibilité. Il a vu deux lésions ressemblant à la maladie de Bowen qui sont restées sans récidive après l'amputation du col. Il pratique systématiquement *le test à l'iode de Schiller*, par vaporisation. On sait qu'il est basé sur la présence du glycogène dans les cellules superficielles saines du museau de tanche, donnant à celui-ci une coloration brun-acajou ; l'épithélium cylindrique reste rouge ; une érosion enflammée peut devenir brune à cause des leucocytes ; après la subtotale, le col atrophié est souvent brun clair ; dans la leucoplasie, la réaction est variable ; c'est surtout dans les petits épithéliomas pavimenteux au début, non encore ulcérés, que le test de Schiller est précieux, en permettant de faire immédiatement une biopsie sur la zone blanche : Henriksen a ainsi découvert plusieurs cas qui lui auraient sûrement échappé sans cela. L'un de nous a observé deux cas semblables.

Laffont, Montpellier et Laffargue (34) discutent la fréquence de l'adénome vrai du col. Ils montrent qu'on le confond presque toujours avec l'*hyperplasie adénomatoïde d'origine inflammatoire*, qui est bien plus fréquente, et aussi plus sûrement précancéreuse, justifiant parfaitement l'amputation du col.

Fetterman (35) rappelle la nécessité de faire examiner histologiquement les *polypes muqueux du col* qu'on enlève, car, sur 100 cas, la biopsie a six fois montré des aspects histologiques malins.

Cancer du col utérin. — La *cancer cylindrique du col* a fait l'objet d'un important travail statistique de Nillsson (36) sur les cas du Radiumhemmet de Stockholm. Ces cancers peuvent être intra ou extracervicaux (ces derniers représentant 20 p. 100 des cas, et paraissant de pronostic plus sévère que les intracervicaux purs ou même extériorisés). Ils sont graves parce que longtemps latents, et aussi parce qu'ils ont une grande tendance métastatique dans les ganglions et à distance. Les résultats du radium sont bien moins bons que dans les cancers pavimenteux de même degré, et au bout de cinq ans ne survivent que 35 p. 100 des cas no 1, et 10 p. 100 des autres. N'ayant pas de statistique opératoire précise à opposer, il ne conclut pas de façon ferme, mais pense que, au moins dans les cas extracervicaux au début, il est préférable d'opérer.

Enfin le *cancer du col restant* après l'hystérectomie subtotale est dans tous les pays l'objet de nombreux travaux. Signalons la discussion à la Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris (avril, mai, juillet 1935) à laquelle ont pris part Séjournet, Cl. Béclère, Siredey, S. Laborde et J.-L. Faure.

Corps utérin.

Anomalies utérines. — Les auteurs allemands publient de nombreux cas favorables d'*opération plastique de Strassmann* pour utérus bipartis compliqués de dysménorrhée et de stérilité. Toutefois Rehmann (37) rappelle que les grossesses normales ne sont pas rares dans ces utérus, et qu'il ne faut donc opérer que quand l'anomalie est la cause évidente d'avortements répétés.

Infarctus utérin. — L'infarctus utérin par manœuvres abortives a fait l'objet d'un très intéressant article de Mondor, Lamy et Leroy (38) sur la *nécrose dite alcaline* par eau de savon, et d'une communication de Mocquot et Bénassy (39) rapportant un cas dû à une injection intra-utérine de lusoforme.

Rétroversions utérines. — Dans les rétroversions utérines, Douay [*in* thèse Ghuroff (40)] fait, après incision transverse, la *suture des ligaments ronds à l'arcade crurale*. Pour cela, il effondre la fossette inguinale moyenne en dedans de l'artère épigastrique, et va saisir le ligament rond à 3-4 centimètres de la

corne utérine ; il dégage l'arcade crurale, à laquelle il fixe le ligament rond par quelques points. Le ligament a ainsi une direction très proche de sa direction anatomique. Les résultats furent très bons dans les 10 cas étudiés.

Fibromes utérins. — La *rœntgenthérapie des fibromyomes de l'utérus* fait l'objet d'un livre de Gibert (41) où il défend la technique lente de Béclère, et affirme l'action des rayons X sur le fibrome lui-même. Tel n'est pas l'avis de L. Bazy (42) qui demande instamment aux chirurgiens de ne plus confondre dans leurs statistiques les utérus fibreux et hyperplasiques sans tumeur fibro-myomateuse surajoutée d'une part, et d'autre part ceux où existe une tumeur fibro-myomateuse, le plus souvent encapsulée, ayant en tout cas une individualité propre, et qui méritent seuls le nom de fibro-myomes : or, dans 30 cas étudiés avec Letulle de fibro-myomes authentiques vainement irradiés puis opérés, il n'a pu mettre en évidence la moindre modification de structure. La rœntgenthérapie n'agit sur les cas hémorragiques qu'en créant une ménopause anticipée.

Sarcomes utérins. — Les *sarcomes de l'utérus* ont fait l'objet d'un intéressant travail d'ensemble de Mocquot et de Langre (43) à propos de 3 cas personnels.

Y. Bourde (44) apporte à la Société de chirurgie une observation de *myosarcome de l'utérus apparu huit ans après l'irradiation d'un fibrome utérin.*

Hémorragies utérines en dehors de la grossesse et des tumeurs. — Les hémorragies utérines en dehors de la grossesse et des tumeurs ont été à l'ordre du jour du *Congrès français de gynécologie*, à Salies-de-Béarn (45). D'excellents rapports ont été présentés par L. et R. Dieulafé sur la vascularisation de l'appareil génital de la femme, par Ulrich sur les hémorragies de cause locale, par P.-E. Weill sur les hémorragies de l'hémogénie, par Turpault sur le traitement médical, par Courriades sur la radiothérapie, par E. Dubreuilh sur l'électrothérapie, enfin par Jayle sur le traitement chirurgical.

De nombreux travaux sont consacrés dans tous les pays à la *métropathie hémorragique hyperplasique d'origine ovarienne.* Proust, Moricard et Rodier (46) trouvent dans un cas une élévation transitoire de l'élimination urinaire de complexe hormonal antéhypophysaire, et en discutent la signification.

Tietz, de Kiel (47), a étudié 466 cas de « follicule persistant avec hyperplasie glandulaire de l'endomètre ». 20 cas seulement ont été opérés, et chaque fois on a trouvé un ou plusieurs follicules persistants plus ou moins volumineux. La plupart des cas, tant à la puberté qu'à la ménopause, ont été guéris par des curettages répétés, par des injections d'hormone antéhypophysaire (pour amener la transformation du follicule persistant en corps jaune, et le rétablissement consécutif du cycle menstruel normal), parfois par un changement de climat. Deux fois il a eu recours à la castration radiothérapique temporaire.

Naujoks, de Marburg (48), a employé le radium dans 252 cas de métrorragies préménopausiques. Il a eu un échec et une embolie mortelle. Le traitement est suivi pendant plusieurs mois d'une exsudation séreuse assez désagréable.

Quant à Gœcke, de Munster-i-W. (49), après quarante-cinq ans il fait la castration rœntgenienne ; de trente-cinq à quarante-cinq ans, il applique du radium, en tâchant d'éviter la castration définitive chez les plus jeunes. Chez les jeunes filles il a obtenu de bons résultats par des curettages répétés, et, plus récemment, par l'hormone antéhypophysaire.

Signalons enfin, parce qu'ils montrent bien le rôle pathogénique du follicule persistant, les résultats de Mandelstamm (50) qui, dans 7 cas, a ponctionné à travers la paroi vaginale postérieure de petits kystes ovariens, et a vu six fois l'hémorragie s'arrêter en deux à sept heures.

Au total, il semble que, quand on a pu éliminer avec certitude toute cause locale, générale ou sanguine on doive pouvoir considérer qu'on a affaire à une métrorragie d'origine hormonale, si elle se présente soit comme une ménorragie pure, soit comme des métrorragies prolongées coupées de longues phases d'aménorrhée.

Si cette métrorragie s'accompagne d'hypoplasie utérine, elle est justiciable du benzoate de dihydrofolliculine, en lui associant au besoin ensuite l'hormone antéhypophysaire.

Si elle s'accompagne d'hyperplasie, et notamment d'hyperplasie de l'endomètre vérifiable par une biopsie intra-utérine, on devra tenir fortement compte de ce qu'il s'agit en principe d'un trouble fonctionnel souvent transitoire. Aussi, en dehors de quelques cas menaçants, où l'on pourra être amené à pratiquer d'urgence, après transfusion, une hystérectomie vaginale, ou même la ligature des utérines par voie vaginale (Jayle), on doit habituellement essayer d'abord les médications les plus anodines.

Ainsi, chez la jeune fille on essayera d'abord l'hormonothérapie (lutéine, antéhypophyse, diiodothyrosine, insuline) ; puis le curettage, qu'on répétera au besoin ; exceptionnellement le radium intra-utérin à petite dose, quitte à devoir faire une deuxième application.

Chez la femme aux environs de la ménopause on essayera successivement les médications hémostatiques banales, l'hormonothérapie (lutéine ; parfois benzoate de folliculine, qui n'est pas hémorragipare ; hormone antéhypophysaire ; diiodothyrosine ; insuline) et le curettage. Après échec du traitement médical ou des curettages on se résoudra au radium intra-utérin ou à l'hystérectomie vaginale.

Trompes.

Villard (51) apporte ses *résultats éloignés dans les opérations conservatrices pour annexites.* Sur 71 malades qu'il a pu retrouver, 6 ont un mauvais résultat, 66 sont satisfaites de leur état, 24 *sont*

devenues enceintes, dont 7 après conservation unilatérale d'annexes saines, 7 après conservation unilatérale d'annexes malades mais perméables, 7 après conservation d'un fragment d'ovaire et d'une trompe, 3 après salpingostomie ; notons qu'aucune des femmes qui sont devenues enceintes n'avait une annexite d'origine gonococcique.

Grossesse extra-utérine. — Meylan et Mossadegh (52) reprennent l'étude du *diagnostic de la grossesse ectopique* en se basant sur 130 observations de la Maternité de Genève. Ils insistent sur l'intérêt de l'étude comparée de la sédimentation des hématies, de la leucocytose et de la température de la malade. Pour eux, dans la grossesse extra-utérine la sédimentation est généralement accélérée d'une façon modérée (oscillant entre la normale et quarante-cinq minutes, et liée surtout à l'importance de la résorption) ; la leucocytose, normale dans les grossesses extra-utérines non compliquées, augmente dans l'avortement ou la rupture tubaire proportionnellement à la quantité de sang libre épanché dans l'abdomen (elle est la traduction précoce de la perte sanguine, que ne traduira que plus tard la diminution du nombre des globules rouges) ; la température ne dépasse pas 37°,9, sauf dans les cas d'infection surajoutée, ou lors de processus inflammatoires concomitants et accidentels.

La recherche et le dosage des hormones gonadotropes et leurs relations avec l'état évolutif de la grossesse tubaire ont fait l'objet de plusieurs travaux.

Spitzer, de Prague (53), a étudié la réaction d'Aschheim-Zondek sur la souris impubère. Il confirme, avec 3 cas personnels à l'appui, que, comme l'avait vu Gianella, la grossesse tubaire peut s'accompagner pendant un mois à un mois et demi d'une réaction du type I (maturation folliculaire seulement) alors que les réactions II et III sont absentes ; il considère que, dans un cas douteux, ce peut être un argument pour le diagnostic de grossesse extra-utérine.

Kaplun, de Charkov (54), a étudié parallèlement l'état de la réaction d'Aschheim-Zondek et le degré d'activité des trophoblastes par l'examen des coupes et par des implantations du tissu placentaire tubaire à des souris impubères. Il arrive à cette conclusion capitale que le trophoblaste peut être actif alors que la réaction Aschheim-Zondek est négative ; sa négativité ne peut pas être un argument pour s'abstenir.

Proust, Parat et Palmer (55) emploient la réaction de Friedmann, en faisant deux dosages, l'un avec 12 centimètres cubes, l'autre avec 2cc,5 ; chaque fois que la réaction fut trouvée positive avec 12 centimètres cubes il y avait encore des cellules de Langhans vivantes dans le placenta tubaire ; mais, parmi les cas où la réaction fut trouvée négative avec cette dose, il y en eut deux où l'examen histologique de la trompe gravide démontra la mort des cellules de Langhans et la vitalité persistante d'éléments syncytiaux en activité au voisinage de la fissuration ou près du revêtement péritonéal de la trompe. Ils pensent que peut-être les cellules de Langhans du placenta ont le rôle principal dans la réaction de grossesse, et apportent d'autres arguments en faveur de cette hypothèse.

Gorecki (56), reprenant leurs observations, a écrit une très belle thèse sur l'étude anatomo-histologique et physio-hormonale des grossesses tubaires, que l'on lira avec fruit. Il conclut à la nécessité de l'intervention, même si la réaction est négative.

Ovaires.

Kystes folliculino-lutéiniques de l'ovaire. — Les kystes folliculino-lutéiniques de l'ovaire continuent à être l'objet de travaux établissant leurs rapports avec les hyperplasies de la muqueuse utérine, et les éliminations hormonales.

Ainsi Chosson (57) publie un cas de pseudo-gestation chez une femme de quarante-cinq ans, porteuse d'un fibrome, avec un retard de quinze jours, et une réaction de Friedmann avec 125 U. L. B : il s'agissait d'un kyste folliculino-lutéinique avec hyperplasie déciduiforme de la muqueuse utérine.

Brindeau, H. et M. Hinglais (58) publient un cas analogue chez une femme de trente ans : arrêt des règles, gonflement des seins, douleurs abdominales à droite, constatation d'une tumeur annexielle droite. La réaction de Friedmann montre 120 U. L. B. On pense à une gestation ectopique. A l'intervention on trouve un kyste lutéinique qu'on enlève. Douze jours après l'intervention, il n'y a plus d'hormone lutéinisante dans l'urine. Cette disparition rapide les amène à penser que le kyste lui-même doit intervenir, de façon directe ou indirecte, dans la production de l'hormone. Cette observation les oblige d'autre part à remonter à 150 U. L. B. la zone à partir de laquelle il s'agit sûrement de gestation.

Abcès de l'ovaire. — Les *abcès de l'ovaire* ont fait l'objet d'une intéressante thèse de Delord (59) et d'un rapport de Moulonguet (60) à la Société d'obstétrique et de gynécologie de Paris.

Trillat, Michon et Dargent, de Lyon (61), décrivent à nouveau les *ovarites suppurées puerpérales*, et les difficultés de leur diagnostic.

Kystes néoplasiques de l'ovaire. — Les *kystes de l'ovaire* opérés à la Mayo Clinic ont été étudiés par Wellbrock (62). Dans les kystes multiloculaires et les kystes végétants, il a presque toujours trouvé dans l'autre ovaire, même sain en apparence, un petit noyau tumoral. Aussi, chez la femme âgée conseille-t-il de faire la castration bilatérale toujours, et chez la jeune femme au moins chaque fois qu'il y a des végétations extrakystiques. Dans les cas de castration bilatérale, il conseille d'enlever aussi l'utérus, sur lequel des greffes ne sont pas rares.

Cancers de l'ovaire. — La *radiothérapie des cancers de l'ovaire* continue à être l'objet de publications contradictoires, à cause de la difficulté à se mettre d'accord sur une classification histologique en accord avec la clinique et le pronostic opératoire et radiolo-

gique. Tout le monde commence cependant à être d'accord avec Moulonguet sur la nécessité de la laparotomie, de l'ablation de la tumeur primitive quand elle est possible, des métastases visibles, quand c'est possible sans danger, et de l'examen histologique avant de décider une radiothérapie.

Schröder, de Wuzburg (63), laisse l'utérus pour pouvoir compléter la radiothérapie extérieure par une application intra-utérine de radium. Kean, de l'Institut du cancer de New-York (64), a de meilleurs résultats par la méthode fractionnée de Coutard que par la méthode massive de Seitz-Wintz.

Insuffisance ovarienne. — P. Lehmann (65) apporte des observations favorables d'insuffisance ovarienne (aménorrhée et adiposité) améliorées par la *téléræntgenthérapie générale à séances espacées.*

Stérilité.

Il peut être important, dans le traitement de la stérilité, de savoir à quel moment le coït a le plus de chance d'être fécondant. On connaît les données de Knaus et d'Ogino sur ce point. Les résultats de l'enquête de Wenstock (66) sont assez différents ; sur 416 cas où il y eut de façon certaine un coït unique suivi de grossesse et où la date des règles des trois derniers mois était bien précisée, le plus grand nombre des cas se trouvait du 5e au 10e jour du cycle, ensuite du 10e au 15e, et il n'y avait aucune période absolument exempte.

Jeffcoate, de Liverpool (67), étudie les *stérilités d'origine ovarienne*, qui représentent 222 cas sur 654, dont 81 avec troubles menstruels, 20 avec formation kystique des ovaires, 8 avec hypoplasie utérine, 113 sans trouble menstruel apparent. Par un curettage fait après le 21e jour il a pu démontrer 47 fois sur 63 l'absence de transformation prégravidique de la muqueuse, donc l'absence de formation d'un corps jaune et probablement d'ovulation. Il a obtenu un certain nombre de succès par l'hormone antéhypophysaire (antuitrin de Parke Davis). Il recommande de ne pas donner d'hormones ovariennes dans ces cas, car elles pourraient avoir sur l'ovaire une action inhibitrice et en provoquer l'atrophie.

Fels, de Breslau (68), dans un cas d'*implantation tubo-utérine* pour stérilité tubaire, obtient une grossesse et un avortement deux mois après l'opération; pendant celui-ci, rupture de la cicatrice utérine obligeant à une laparotomie d'urgence. Aussi conseille-t-il d'éviter une grossesse avant quatre ou cinq mois après l'opération.

Physiothérapie.

On lira avec fruit un article de Proust, Moricard et Pulsford (69) sur les *ondes courtes en gynécologie.*

On trouve d'autre part dans la littérature étrangère de nombreuses observations de *radio-lésions tardives* après curiethérapie ou radiothérapie prolongée des organes pelviens cancéreux. On lira un intéressant travail de P. Lehmann (70) sur les cas qu'il a observés après radiothérapie intensive dans des cas de cancers inopérables. On lira aussi sur ce sujet un travail de Jones (71). On a aussi publié des cas analogues après radiothérapie pour fibrome, et l'un de nous en a vu un cas très démonstratif.

Hormonothérapie.

Nous avons vu en cours de route un certain nombre d'indications nouvelles de l'hormonothérapie en gynécologie. La *folliculine* peut être employée soit par voie buccale (di-hydro-folliculine), soit de préférence sous forme d'injections de benzoate de dihydro-folliculine. Proust, Moricard et Palmer (18) insistent sur l'intérêt de calculer les doses en milligrammes, *le milligramme* représentant l'ordre de grandeur habituelle de l'hormonothérapie humaine. Toutefois, pour obtenir des effets de développement morphologiquement perceptibles, il est nécessaire d'employer de 10 à 30 milligrammes.

Les *hormones antéhypophysaires* actives qu'on trouve dans le commerce (antélobine, antuitrin, etc.) sont toutes d'origine urinaire. Or on sait qu'expérimentalement les effets du prolan urinaire ne sont pas équivalents à ceux des hormones tirées de l'antéhypophyse elle-même. On pouvait donc se demander s'il avait une action gamétotrope certaine sur l'ovaire humain. Westman, d'Uppsala (72), dans 3 cas de myomes, donne avant l'opération 4 800 à 5 110 unités-rat de prolan, et constate sur les ovaires une hyperémie marquée, de nombreux follicules mûrs et des processus nets de lutéinisation. Proust et Moricard (73) étudient l'*effet des injections hormonales sur l'évolution des greffes ovariennes de Douay.* On trouvera dans la thèse de Mlle Bermi (74) la démonstration du développement de follicules dans ces greffes par l'action de complexes hormonaux dits antéhypophysaires d'origine urinaire. Au point de vue pratique on a là un moyen de déclencher leur activité quand elle tarde à se manifester, et surtout de réactiver des transplants dont le fonctionnement avait disparu depuis plusieurs mois. Jeanneney (75) avait déjà montré antérieurement la possibilité de réactiver les greffons par des injections de folliculine.

Bibliographie.

1. Gilbert, *Bull. Soc. rad. méd. Fr.*, 1934, t. XXII.
2. Hamant, *Bull. Soc. obst. gyn.*, juillet 1934, p. 458.
3. Clason, *Acta obst. Scand.*, 1935, t. XV, p. 87.
4. Bokelman, *Archiv fur Gynäk*, 10 octobre 1935.
5. Serdaris, *Paris médical*, 1935, 17 octobre 1935.
6. Bousquet-Openheim, Thèse Lille, 1935, Legrand éditeur, Paris.
7. Jurblum, Thèse Paris 1935, Jouve éditeur.
8. Kurzrok, *Amer. J. obst.*, 1934, t. XXVIII, p. 319.
9. Moricard et Vila, *Bull. Soc. obst., gyn.*, déc. 1935.
10. Loewe, *Schweiz. med. Woch.*, 1934, t. II, p. 1049.
11. Crossen, *J. Pédiatr.* 1935, t. VI, p. 82.
12. Lewis, *Amer. J. obstetr.*, 1933, t. XXVI, p. 593.
13. Hubermann, *J. Amer. med. Ass.*, 1934, t. CIII.
14. Allen, *Amer. J. obstetr.*, 1935, t. XXIX, p. 88.

15. LABHARDT, *Gyn., obst.* 1935, t. XXXI, p. 842.
16. KAUFMANN, *Z. Geburtsh.*, 1934, t. CX, p. 98.
17. LABHARDT, *Gyn., obst.*, 1935, t. XXXI, p. 842.
18. PROUST, *Soc. chir.*, 23 octobre 1935, p. 1100.
19. GRAUZAM, Thèse Paris 1935, Jouve éditeur.
20. MANZI, *Archivio ostetr.*, 1934, t. XLI, p. 515.
21. FORGUE, *Paris médical*, 20 décembre 1934.
22. WESTMAN, *Zentrabl. Gynäk*, 1934, p. 2843.
23. MATWEJEW, *Rev. fr. gyn., obst.*, févr. 1935, p. 57.
24. KLEITSMANN, *Zentralbl. Gynäk*, 1935, p. 755, et *Gyn. obst.*, mai 1935, p. 725.
25. JOHNSON, *Surg., gyn., obst.*, 1934, t. LVIII, p 897.
26. BROCQ, *Bull. Soc. obst.*, février 1935, p. 128.
27. MICHEL, *La Gynéc.*, juin 1935, p. 375.
28. LABRY VILLAR, *Gyn., obst.*, mars 1935, t. XXXI.
29. GAIFAMI, *Rev. fr. gyn. obst.*, juillet 1935, t. XXX
30. WALDEYER, *Zentralbl. Gynäk.*, 1934, p. 1746.
31. FORGUE, *Progrès méd.*, 15 juin 1935, p. 1029.
32. BANDILLA, *Med. Klinik*, 1934, t. II, p. 1693.
33. HENRIKSEN, *Surg., gyn., obst.*, 1935, t. LX, p. 635.
34. LAFFONT, *Gyn., obst.*, novembre 1935, p. 390.
35. FETTERMANN, *Amer. J. obst.*, 1934, t. XXVIII
36. NILLSSON, *Acta radiol. scand.*, 1935, t. XVI, p. 217.
37. REHMANN, *Monatschr. Geburtsh*, 1934, t. XCVII.
38. MONDOR, *Presse méd.*, 9 mars 1935, p. 377.
39. MOCQUOT, *Soc. chir.*, 13 novembre 1935.
40. GHUROFF, Thèse Paris, 1935. Vigné éditeur.
41. GIBERT, 1 vol. Masson éditeur, 1935.
42. BAZY (L.), *Soc. chir.*, 20 novembre 1935, p. 1242.
43. MOCQUOT, *La Gynéc.*, 1934, p. 413.
44. BOURDE, *Soc. chir.*, 20 novembre 1935, p. 1230.
45. *Congrès fr. gyn. Rev. fr. gyn.*, avril, mai, juin 1935.
46. PROUST, *Gyn., obst.*, janvier 1935, p. 1.
47. TIETZ, *Archiv Gynäk.*, 1934, t. CLV, p. 525.
48. NAUJOKS, *Zentralbl. Gynäk.*, 1934, p. 1922.
49. GOECKE, *Zentralbl. Gynäk.*, 1935, p. 788.
50. MANDELSTAMM, *Zentralbl. Gynäk.*, 1935, p. 34.
51. VILLARD, *Gyn., obst.*, juin 1935, p. 823.
52. MEYLAN, *Gyn., obst.*, octobre 1935, p. 321.
53. SPITZER, *Zentralbl. Gynäk*, 1934, p. 1815.
54. KAPLUN, *Zentralbl. Gynäk*, 1934, p. 1826.
55. PROUST, *Bull. Soc. obst.*, décembre 1934, p. 694.
56. GORECKI, Thèse Paris 1935, Le François éditeur.
57. CHOSSON, *Soc. chir. Marseille*, juillet 1935.
58. BRINDEAU, *Bull. Soc. obst.*, janvier 1935, p. 38.
59. DELORD, Thèse Paris 1935, Vigot éditeur.
60. MOULONGUET, *Bull. Soc. obst.*, avril 1935, p. 268.
61. TRILLAT, *Gyn., obst.*, août 1935, p. 116.
62. WILLBROCK, *West. J. Surg.*, 1934, t. XLII, p. 255.
63. SCHRŒDER, *Strahlentherapie*, 1934, t. LI, p. 465.
64. KEAN, *Amer. J. Surg.*, 1935, t. XXVII, p. 425.
65. LEHMANN, *Soc. fr. gyn.*, 20 mai 1935.
66. WEINSTOCK, *Zentralbl. Gynäk.*, 1934, p. 2947.
67. JEFFCOATE, *Brit. med. J.*, 1935, p. 345.
68. FELS, *Z. Geburtsh.*, 1934, t. CVIII, p. 338.
69. PROUST, *Presse méd.*, 22 juin 1935, p. 1001.
70. LEHMANN, *Bull. Soc. électr., radiol.*, avril 1935.
71. JONES, *Amer. J. obst.*, mars 1935.
72. WESTMAN, *Zentralbl. Gynäk.*, 1935, p. 1090.
73. PROUST, *Soc. chir.*, 6 mars 1935, p. 343.
74. BERMI, Thèse Paris 1935, Véga éditeur.
75. JEANNENEY, *Soc. chir.*, 3 avril 1935, p. 513.

QUELLE PLACE DONNER AUX MYOMECTOMIES DANS LE TRAITEMENT DES MYOMES UTÉRINS ?

PAR

G. COTTE

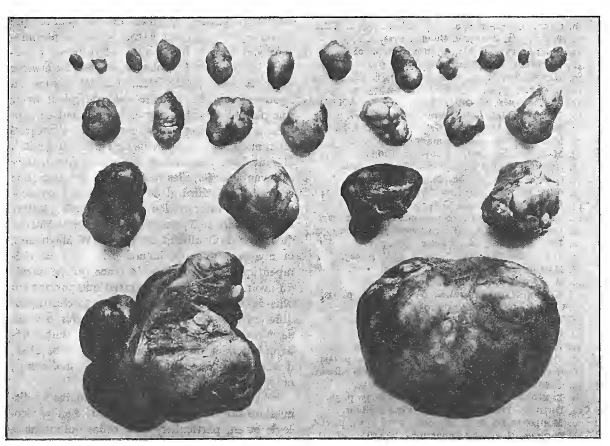
Chef du Service gynécologique de l'Hôtel-Dieu (Lyon).

Entre le *traitement médical* qui convient à beaucoup de myomes utérins, mais plus encore aux hyperplasies utérines de la quarantaine qu'on appelle souvent à tort « utérus fibromateux » et dont la ménopause suffira presque toujours à amener l'involution, et les *traitements radicaux* : castration sèche par les rayons ou hystérectomie, les *myomectomies* devraient avoir une place d'autant plus grande que, tout en supprimant la lésion, elles conservent l'intégrité anatomique et fonctionnelle de l'appareil génital. Il faut bien reconnaître cependant que, malgré cet avantage réel, elles restent pour la très grande majorité des chirurgiens et même des gynécologues une intervention exceptionnelle. Malgré les plaidoyers déjà anciens en sa faveur de Martin, de Tuffier, de Goullioud, de Giles, de W. Mayo, etc., la myomectomie n'a jamais pris dans la thérapeutique-gynécologique la place qu'elle aurait dû avoir. En fait, sur une statistique portant sur plus de 10 000 cas appartenant à 30 chirurgiens différents, Tixier et Labey, au *Congrès français de chirurgie* de 1924, montraient que le nombre des myomectomies ne dépassait pas 4 p. 100. C'est, d'ailleurs, le pourcentage que j'avais, moi-même, entre 1918 et 1923.

En théorie, je sais bien que dans toutes les discussions sur la chirurgie conservatrice en gynécologie et en, particulier, dans celles qui visent le traitement des myomes utérins, la plupart des chirurgiens affichent des idées ultra-conservatrices. En ce qui concerne les myomes, le plus grand nombre contresigneraient les conclusions de Tixier : « La chirurgie conservatrice doit tendre de plus en plus, par la pratique mieux réalisée de la myomectomie, à sauver la femme de toute mutilation anatomique ou fonctionnelle. Elle ne doit pas être uniquement réservée aux jeunes femmes sous prétexte de sauvegarder la possibilité de grossesses ultérieures ; mais, chez des femmes d'âge mûr, il ne faut pas hésiter à l'exécuter toutes les fois qu'elle ne paraît pas plus dangereuse que l'hystérectomie. Pour la femme, il est, en effet, important de garder le plus longtemps possible une vie physiologique normale, laquelle est condi-

tionnée par la persistance de la fonction menstruelle. La conservation ovarienne seule ne suffit pas à mettre la malade opérée à l'abri des troubles de la ménopause chirurgicale... La castration utéro-ovarienne est un désastre pour la femme ; pour le chirurgien, c'est une défaite. » Mais ceux-là même qui pensent ainsi sont loin de mettre leurs actes en accord avec les opinions qu'ils défendent, et, à en juger du moins par les statistiques publiées dans ces dix dernières années, il ne semble pas que le nombre des chirurgiens qui l'utilisent ait beaucoup augmenté. Il est facile d'en comprendre les raisons.

La première tient évidemment aux progrès mêmes de la technique, qui fait des hystérectomies abdominales subtotale et même totale une des interventions les mieux réglées de la chirurgie abdominale. Pour la plupart des chirurgiens, même les moins entraînés, elle est devenue un exercice relativement facile et on la fait avec d'autant moins de réserves qu'on sait qu'en cas d'imprévu, on pourra toujours assurer le résultat en drainant par le vagin et en faisant une bonne péritonisation, voire même une exclusion du petit bassin. La simplicité habituelle des suites opératoires explique donc que dans le plus petit centre chirurgical les chirurgiens puissent produire en fin d'année un nombre important d'hystérectomies avec une mortalité insignifiante. C'est là, d'ailleurs, le danger pour les femmes atteintes de myome utérin, car si l'ablation de l'utérus réussit inévitablement à faire disparaître les hémorragies, les douleurs et les autres accidents imputables au myome, elle laisse bien souvent après elle des troubles qui devraient faire regretter d'avoir utilisé une méthode aussi radicale.

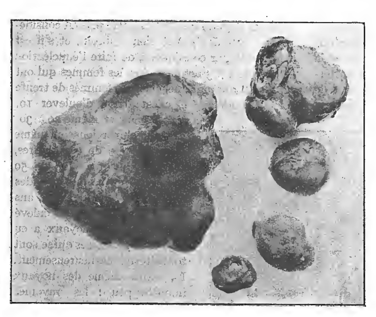


Ablation par myomectomie de vingt-cinq noyaux chez une femme de trente-six ans (fig. 1).

Malheureusement il y a peu de chirurgiens qui veuillent le reconnaître. Pour la plupart, c'est le résultat immédiat seul qui importe. Survient-il ensuite des troubles consécutifs à la castration : bouffées de chaleur, céphalées, obésité, hypertension artérielle, cellulalgie ou rhumatisme chronique, syndrome basedowiforme, perturbation des fonctions sexuelles, voire même troubles trophiques de la vulve, troubles psychiques, etc., tout cela ne compte guère, et l'on s'excuse tout naturellement en incriminant l'hérédité de la malade, sa constitution émotionnelle, son état

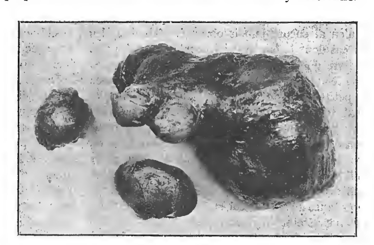
pathologique antérieur, les malheurs de sa vie conjugale, que sais je encore ? Il y en a bien peu pour se dire qu'une intervention moins radicale aurait évité tout cela.

Certes, je ne mets pas en doute la valeur de l'hystérectomie qui reste et qui restera toujours dans le traitement de certains myomes le seul mode de traitement possible. Mais encore faut-il ne pas la présenter comme la seule intervention susceptible d'amener la guérison ou comme celle qui présente le moins de risques, car cela est absolument faux. Dans ces cinq dernières années, enhardi de plus en plus par les résultats que m'avaient donnés les myomectomies, *je suis arrivé à faire des opérations conservatrices dans la moitié des cas :* 90 myomectomies sur 181 myomes opérés. Je n'ai perdu qu'une seule malade d'embolie au quatrième jour dans un cas où l'intervention s'était passée aussi simplement que possible, où les suites opératoires immédiates avaient été simples et où tout permettait d'escompter une guérison simple et rapide. Pareille éventualité se serait probablement produite avec une hystérectomie. Quant à la morbidité opératoire, elle est peut-être un peu plus élevée, les malades gardent peut-être un peu plus longtemps de la température, ce qui est dû sans doute à la résorption d'un peu de sang ou de tissus déchiquetés au niveau de la zone d'énucléation du myome. Mais que la cavité utérine ait été ouverte ou non, je n'ai jamais noté de signes d'infection, et n'ai jamais vu de complications secondaires. Il ne m'a pas semblé qu'on ait une proportion de phlébites plus élevée. Aussi bien, je ne crois pas qu'on puisse faire état d'une mortalité ou d'une morbidité plus considérables pour rejeter la myomectomie et lui préférer l'hystérectomie.



Ablation de cinq noyaux chez une femme de trente et un ans (fig. 2).

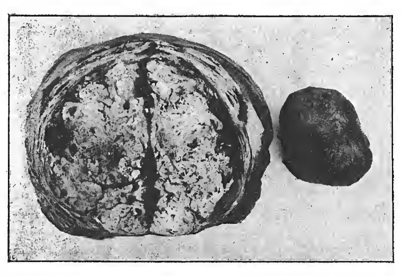
Quant aux risques de récidives vraies, je crois qu'ils doivent être assez exceptionnels. Personnellement, je n'en ai jamais observé et je connais seulement deux malades opérées au voisinage de la quarantaine qui, ayant réclamé elles-mêmes une intervention conservatrice, pour garder encore une chance de grossesse, aient présenté quelques années plus tard des hémorragies utérines qui nécessitèrent une application de radium. Dans les deux cas, il s'agissait de métrorragies de la ménopause d'origine ovarienne avec hyperplasie utérine ; mais il n'y avait pas de myomes. La curiethérapie a suffi à les arrêter, et c'est précisément parce que nous avons la possibilité de traiter ces malades, en cas de récidive des hémorragies, sans leur faire courir le risque d'une nouvelle intervention, que ce risque ne peut être une contre-indication à la myomectomie.



Resection du fond utérin qui renferme quatre noyaux et ablation de deux autres noyaux par énucléation chez une femme de quarante et un ans (fig. 3).

J'en dirai autant des cancérisations secondaires. Ce n'est certes pas une raison parce qu'une malade peut avoir un jour ou l'autre un cancer de l'utérus qu'il faut systématiquement faire l'hystérectomie

toutes les fois qu'on est amené à intervenir. Il ne faut rien exagérer ni dans un sens, ni dans un autre. Nous savons tous que dans quelques cas on peut voir coexister un cancer du col ou du corps utérin avec un myome. Cela est tellement vrai que dans les cancérisations du col restant survenues après une hystérectomie subtotale, on peut dire qu'il y en a près de la moitié qui traduisent seulement une continuation de l'évolution d'une néoplasie qui avait passé inaperçue lors de la première intervention. Les autres ne correspondent certainement pas à un pourcentage de plus de 3 à 4 p. 100 des cas. Après les myomectomies il peut en être de même. Personnellement je n'en ai encore jamais observé. Mais dans les 181 cas dont je fais état ici, il m'est arrivé 4 fois de faire une intervention radicale parce que les caractères cliniques de la tumeur, la persistance de petits écoulements sanguinolents ou simplement teintés en dehors des règles, l'apparition des pertes après la ménopause, l'amaigrissement accusé de la malade, les petites élévations de température etc., etc., m'avaient laissé supposer qu'il y avait coexistence d'un cancer du corps et d'un myome. De même j'attache la plus grande importance à l'état du col, surtout chez les femmes qui ont atteint la quarantaine. Toutes les fois que celui-ci présente des déchirures anciennes avec métrite hyperplasique, à plus forte raison s'il y a des lésions de leucoplasie, je préfère, même s'il y a un myome unique du fond, faire l'hystérectomie. Dans ces cas-là, en effet, mais dans ces cas seulement, on peut faire état des risques de cancérisation secondaire pour préférer l'intervention radicale.



Ablation d'un myome en voie de nécrobiose et d'un autre noyau chez une femme de trente-cinq ans (fig. 4).

Ces cas mis à part, et l'on voit qu'ils sont relativement peu nombreux, j'estime que *la myomectomie doit être le plus souvent préférée à l'hystérectomie.*

Je laisse de côté ici toutes les conditions anatomiques ou cliniques qu'il est classique d'exiger pour faire ou non une opération conservatrice. Au point de vue anatomique, c'est le nombre, le siège des noyaux qui doivent être pris en considération, mais il n'y a là rien d'absolu, et s'il est irrationnel, par conséquent, de faire l'énucléation de plus de 4 à 5 noyaux, chez les femmes qui ont dépassé la quarantaine, chez des femmes de trente à trente-cinq ans il m'est arrivé d'enlever 10, 12 noyaux et même 20 à 30. Certains chirurgiens sont même allés au delà de ces chiffres, enlevant jusqu'à 40 et 50 noyaux. Une de mes malades opérée il y a sept à huit ans et chez laquelle j'avais enlevé une dizaine de noyaux a eu déjà trois grossesses qui se sont toutes terminées heureusement. La nature même des noyaux importe peu : les myomes rouges, les myomes œdémateux sont justiciables d'énucléation au même titre que des myomes sans altérations vasculaires. Quant au siège des noyaux, il n'entre guère en ligne. Avec un peu d'habitude on arrive à énucléer aussi bien des noyaux de l'isthme, des myomes inclus dans le cul-de-sac de Douglas, des myomes développés en partie dans les ligaments larges que des myomes inclus sur le fond de l'utérus.

L'état des annexes est beaucoup plus important à considérer. S'il existe, en effet, des lésions graves de salpingo-ovarite, même éteinte, justiciables d'une castration bilatérale, la myomectomie ne se justifie plus. Elle peut, au contraire, retrouver tous ses droits si les lésions sont unilatérales. C'est ainsi qu'il m'est arrivé plusieurs fois de faire l'énucléation d'un ou de plusieurs noyaux avec une castration unilatérale. Cette année même, dans un cas où les trompes ne pouvaient être conservées, j'ai fait une myomectomie suivie d'une greffe intra-épiploïque de l'ovaire.

Ces principes étant posés, il est bien évident qu'ils seront appliqués d'une façon d'autant plus rigoureuse qu'il s'agira d'une femme plus jeune. Chez une femme qui a dépassé la quarantaine, il est bien évident que la myomectomie n'est justifiée que si elle ne comporte pas une gravité apparente plus grande que l'hystérectomie. Sinon, à

quoi bon compliquer l'acte opératoire ? Mais si elle n'est pas plus grave, il est bien évident qu'il y a un intérêt majeur à ne pas faire une opération mutilante et à laisser persister le fonctionnement de l'appareil utéro-annexiel jusqu'à l'heure de la ménopause spontanée. Indépendamment des troubles consécutifs à la castration dont nous avons parlé tout à l'heure, il n'est pas douteux que la castration totale constitue pour la femme non seulement une mutilation, mais encore une déchéance. La preuve en est que dans tous les cas où, en raison de l'échec des moyens médicaux, on est amené à dire à une femme atteinte d'un myome : « On pourrait bien vous traiter par les rayons ou faire une hystérectomie, mais il y a de grandes chances, si l'on intervient, qu'on puisse vous débarrasser de votre fibrome sans enlever la matrice ou les ovaires, ce qui vous évitera tous les ennuis d'une ménopause anticipée », la plupart d'entre elles, et non seulement les plus jeunes, mais celles aussi qui sont au voisinage de la quarantaine, acceptent cette thérapeutique beaucoup plus volontiers que la castration sèche par les rayons.

Qu'on le veuille ou non, en effet, il est bien certain que l'apparition de la ménopause marque pour les femmes une étape très difficile à franchir, même lorsqu'elle n'occasionne aucun trouble, car elle sonne en quelque sorte le glas de la vie génitale active et qu'elle annonce l'automne de la vie. Il n'y a qu'à voir la coquetterie avec laquelle beaucoup de femmes qui ont atteint ou dépassé la cinquantaine affectent de dire qu'elles sont encore réglées pour comprendre que la plupart ne se résignent pas facilement à ce qu'on avance chez elles l'heure de la ménopause. Et c'est pour cela que la plupart de celles qui ont un myome acceptent cette thérapeutique beaucoup plus volontiers que l'hystérectomie, voire même que la castration sèche par les rayons.

Ainsi que je l'ai dit tout à l'heure, sur 181 myomes justiciables d'un traitement chirurgical, que j'ai été amené à opérer depuis le mois de janvier 1930, j'ai fait 90 interventions conservatrices. En additionnant les 43 interventions que j'ai pratiquées depuis dix-huit mois aux 47 dont j'ai donné l'observation dans une étude faite avec mon interne Marcel Bérard dans *Gynécologie et Obstétrique* en janvier 1934, on voit que ces myomectomies ont été faites :

2 fois chez des malades de moins de trente ans;

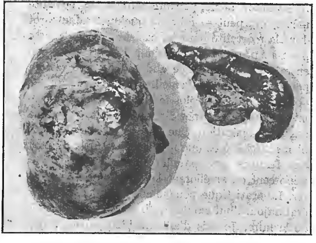
18 fois chez des malades de trente à trente-quatre ans.

33 fois chez des malades de trente-cinq à trente-neuf ans.

26 fois chez des malades de quarante à quarante-quatre ans.

11 fois chez des malades de plus de quarante-cinq ans.

Le plus grand nombre des hystérectomies pratiquées concerne des femmes ayant dépassé la quarantaine. Si l'on ne tenait compte que des porteuses de myomes ayant moins de quarante ans, on verrait que la proportion des myomectomies n'est pas de 50 p. 100, mais de 75 p. 100 pour les femmes ayant de trente-cinq à quarante ans et de 95 p. 100 pour celles ayant moins de trente-cinq ans.



Myome du fond et annexite gauche chez une femme de quarante ans : myomectomie et castration unilatérale gauche (fig. 5).

Je renvoie ceux que la question intéresse à l'article que j'ai consacré à ce sujet dans *Gynécologie et Obstétrique*. Il suffira de parcourir les protocoles opératoires pour voir que si je suis arrivé à faire autant de myomectomies, ce n'est pas parce que je me suis trouvé en présence d'une série de cas particulièrement favorables. La statistique que je donne est une statistique intégrale, portant sur tous les cas observés pendant six années : j'ai éliminé seulement les banales polypectomies vaginales faites sur des polypes fibreux accouchés spontanément à travers l'orifice du col, et les utérus dits fibromateux ou les adénomyomes où il n'y a pas de noyaux énucléables et qui ne peuvent figurer dans une étude sur la myomectomie.

Certes, au début de ma pratique gynécologique, j'étais loin de faire une chirurgie aussi conservatrice, et si j'en suis arrivé là, c'est que je me suis rendu compte qu'elle était *possible* et qu'elle était *meilleure*. Aussi bien, reprenant les conclusions

que je formulais il y a deux ans, je dirais aujourd'hui : puisque la myomectomie permet d'éviter les troubles anatomiques ou fonctionnels consécutifs à la castration, il faut s'appliquer à la pratiquer dans tous les cas où, sans faire courir de risques inutiles à la malade, elle peut être correctement exécutée. Ici, comme dans les grands traumatismes des membres, il faut savoir mettre à profit les ressources de la chirurgie conservatrice, en réservant l'amputation aux seuls cas où les lésions sont telles que la conservation serait inutile ou dangereuse. Il faut avoir le même esprit conservateur et ne pas croire que les qualités ou la valeur d'un chirurgien se jugent au nombre d'hystérectomies qu'il a pratiquées. Dans la plupart des cas, en effet, l'hystérectomie pour fibrome est une intervention facile, parfaitement réglée, brillante même, qui peut se faire en quelques minutes et dont la mortalité pour les cas simples ne dépasse pas 1 à 2 p. 100. Pour beaucoup de chirurgiens peu entraînés à la chirurgie abdominale, elle restera peut-être l'opération la meilleure, en ce sens qu'elle donnera des succès plus faciles que la myomectomie, ce qui ne veut pas dire que ce soit toujours la meilleure opération. Que les chirurgiens veuillent bien réfléchir à ce que représente pour la plupart des femmes une pareille mutilation et qu'ils s'efforcent, en améliorant leur technique, de l'éviter. La statistique personnelle dont je puis faire état aujourd'hui montre qu'il est souvent possible de le faire. Je suis d'ailleurs bien persuadé que plus nous irons, plus l'éducation des intéressées se poursuivra, et que ce sont elles-mêmes qui insisteront auprès des chirurgiens pour qu'on ne les castre pas. Et quand ceux qui viennent après nous, grâce aux progrès réalisés dans le domaine biologique, sauront exactement les désordres occasionnés à distance par la castration, leur retentissement sur les glandes endocrines, sur l'hypophyse en particulier, ils auront quelque peine à comprendre que les chirurgiens ne se soient jamais inquiétés de cela et qu'ils n'aient pas eu recours plus volontiers ou plus souvent à des interventions plus conservatrices et plus physiologiques.

MÉTRITE CERVICALE POLYKYSTIQUE

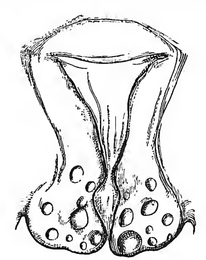
PAR

E. DOUAY
Ancien chef des travaux gynécologiques.

La métrite cervicale polykystique est caractérisée par la présence, dans l'épaisseur du col, d'un nombre plus ou moins considérable de petits kystes développés aux dépens des glandes cervicales.

Ces kystes glandulaires du col, fréquemment observés dans toutes les métrites chroniques, sont universellement connus sous le nom d'œuf de Naboth, expression désuète consacrant l'erreur d'un médecin saxon du commencement du XVIIIe siècle, qui crut voir dans ces formations kystiques l'origine des œufs humains (1).

Ces kystes sont formés par l'oblitération du



Métrite cervicale polykystique (fig. 1).
Coupe schématique du col, montrant la dissémination des kystes glandulaires, non seulement sous la muqueuse du canal cervical, mais beaucoup plus loin dans l'épaisseur du col.

canal excréteur de la glande ; celle-ci se distend par accumulation, dans sa cavité, des produits muqueux sécrétés.

Lorsque ce processus pathologique s'étend à un grand nombre de glandes cervicales, le col se trouve bourré de kystes, constituant une variété particulière de métrite cervicale, qui, à notre avis, mérite, par suite de ses caractères cliniques, d'être individualisée sous le nom de « métrite cervicale polykystique. »

Anatomie pathologique. — Le col est considérablement hypertrophié, déformé, bosselé.

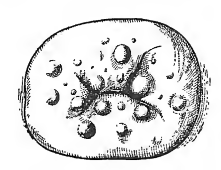
(1) Voy. la note bibliographique à la fin de cet article.

Les kystes voisins de la muqueuse vaginale du col soulèvent cette muqueuse, l'amincissent, et aboutissent lentement à la perforation de cette muqueuse ; le kyste se vide, ne laissant qu'une dépression en cratère qui se ferme peu à peu.

D'autres kystes sont plus profonds, soit sous la muqueuse du canal cervical, pouvant eux aussi arriver à la rupture spontanée. Mais il en est d'autres qui sont à des distances telles de la muqueuse, qu'ils ne peuvent aboutir à la rupture spontanée ; ils arrivent à atteindre le volume d'un gros noyau de cerise et même davantage.

La muqueuse du type cylindrique qui tapisse la paroi du kyste s'amincit, puis, arrivée à un stade avancé du développement, perd ses qualités sécrétantes, le kyste arrête de s'accroître, la paroi épithéliale peut même s'exfolier et se détacher, ce qui permet l'organisation du contenu.

Parfois le kyste s'infecte, donnant lieu à de petites cavités suppurées, modifiant le tableau clinique habituel.



Métrite cervicale polykystique (fig. 2).
Aspect du col bourré de kystes glandulaires, les uns très superficiels, très apparents, les autres profonds et se traduisant par une nodosité peu visible.

A côté de ces formations kystiques par rétention, il y a une autre variété, beaucoup plus rare, que nous étudierons au diagnostic : c'est l'adénome kystique, ou cystadénome du col.

Il s'agit là d'une variété particulière d'adénome du col, lésion caractérisée par l'hyperplasie et la prolifération du type bénin des glandes cervicales.

La figure schématique que j'ai dessinée a pour but de montrer la répartition des cavités kystiques dans toute l'épaisseur du col, parfois jusqu'aux paramètres. Étant donnée la tension du liquide muqueux dans la poche kystique, la consistance est d'une dureté ligueuse ; ceci explique les signes caractéristiques de la lésion : col gros, bosselé et dur.

Fréquence. — C'est au voisinage de la ménopause que la métrite cervicale polykystique est le plus souvent rencontrée, et spécialement autour de quarante-cinq ans. Sa fréquence est considérable, mais il faut bien dire qu'elle passe souvent inaperçue dans les cas atténués qui se limitent à quelques kystes glandulaires visibles au niveau du col.

Seuls les cas très marqués ont un intérêt clinique et doivent retenir notre attention ; or ces cas ne sont pas rares dans la clientèle de ville, ils sont totalement ignorés de la majorité des médecins, et on rencontre des femmes qui souffrent de cette affection depuis des années, soignées sans succès pour des troubles divers, et surtout pour des douleurs lombaires. Il suffit d'en faire le diagnostic et d'appliquer immédiatement un traitement très simple pour les guérir rapidement de tous ces ennuis.

Ce sont ces succès thérapeutiques obtenus si aisément qui m'ont engagé à écrire cet article.

Symptômes. — Cette variété de métrite chronique ne s'accompagne pas toujours de pertes glaireuses abondantes. Les émissions de glaires sont souvent intermittentes et passagères, à l'inverse de ce que l'on observe dans l'endocervicite chronique ou dans la métrite adénomateuse du col. En voici la raison : dans la métrite polykystique, les sécrétions glaireuses sont retenues dans les cavités kystiques, à l'inverse de ce qui se passe dans les autres métrites où le mucus est constamment excrété par les glandes malades.

Les douleurs sont pour ainsi dire constantes : il s'agit d'une sensation de pesanteur dans le bas-ventre, plus accusée à la fin de la journée, et surtout d'une douleur dans les reins, ou, pour parler médicalement, dans la région lombo-sacrée.

Cette douleur profonde, permanente, exagérée par la station debout, finit par produire une irritabilité nerveuse et par troubler l'état général. L'aspirine la calme momentanément, mais elle revient le lendemain.

A l'examen de la région lombaire, on ne constate aucun signe particulier : pas de contracture de la masse sacro-lombaire comme dans le lumbago, pas de douleurs sur le squelette, les mouvements du rachis sont conservés. Il s'agit là d'une irradiation lombaire d'une douleur à point de départ utérin.

Aussi, est-ce de ce côté qu'il faut diriger les investigations : l'examen gynécologique devient nécessaire.

Examen. — Au toucher, on trouve un gros col, parfois énorme ; il est dur et bosselé au point de faire penser à la présence d'une tumeur solide du col : l'impression de tumeur est telle qu'on est en droit de penser à un cancer du col, quoique le doigt ne ramène pas de sang.

Au toucher combiné avec le palper, on trouve que l'utérus en entier est gros, mais que l'augmentation de volume porte surtout sur la région cervicale. L'utérus est mobile, les culs-de-sac sont libres, et cependant l'examen révèle un peu de sensibilité du col et des culs-de-sac.

Au spéculum, l'aspect est typique ; on voit, sous la muqueuse amincie, la saillie des kystes, avec leur coloration bleuâtre, blanchâtre, jaunâtre suivant l'épaisseur de la muqueuse et l'état du contenu ; d'autres, très petits, ne se montrent que par un petit point ; d'autres, plus profonds, ne forment qu'une légère voussure sans modifier la couleur de la muqueuse cervicale.



Dessin d'une pièce opératoire d'hystérectomie totale. L'utérus est ouvert en avant, montrant la métrite cervicale polykystique visible à la fois sur la coupe du col et dans l'intérieur du canal cervical (fig. 3).

Complications. — L'infection de certains kystes modifie le tableau clinique : les douleurs spontanées sont plus vives, sous forme d'élancements, parfois avec une petite réaction fébrile, surtout avant les règles ; le contact est douloureux, rendant pénibles les rapports sexuels. C'est surtout le toucher qui met en évidence ce signe ; on peut dire que la pression sur le col, au cours d'un examen gynécologique, n'est pour ainsi dire jamais douloureuse, sauf dans le cas de métrite aiguë et de métrite polykystique suppurée.

La mobilisation du col peut aussi provoquer la douleur. En général, la recherche de la mobilisation douloureuse permet de déceler une annexite inaccessible au toucher. Mon maître Jean-Louis Faure insistait souvent sur l'importance de cette manœuvre, capable de donner des renseignements précis pour dépister une annexite latente. C'est en effet un signe de premier ordre ; il y a cependant une cause d'erreur : c'est la péricervicite. Dans ce cas, la douleur révélée par la mobilisation est due au tiraillement du tissu péricervical enflammé, qu'il s'agisse d'une sorte de lymphangite, ou, mieux encore, d'une cellulite péricervicale. Pour préciser ce diagnostic, il suffit de mettre le doigt dans un cul-de-sac, de pousser le col du côté opposé, de provoquer ainsi une tension du ligament large correspondant. S'il y a cellulite, une douleur se produit. On agit de la même façon pour les ligaments utéro-sacrés, en repoussant le col en avant vers le pubis ; la mise en tension du ligament provoque la douleur.

Ces complications infectieuses, kystes suppurés et péricervicite avec cellulite des ligaments larges et utéro-sacrés, ne sont pas très fréquentes dans la métrite cervicale polykystique, mais, quand elles existent, elles augmentent considérablement les troubles fonctionnels et peuvent faire croire à des lésions annexielles. Il n'en est rien, la cause est au niveau du col ; tout cela va s'améliorer rapidement par l'ouverture des petits foyers septiques intracervicaux.

Variétés. — A côté de la forme couramment observée, présentant un grand nombre de cavités kystiques disséminées dans l'épaisseur du col, il existe une variété plus rare, où les kystes sont groupés en amas, formant une excroissance localisée sur une lèvre du col, c'est la forme polykystique en grappe ; forme que nous avons rencontrée plusieurs fois à l'hôpital Broca et que nous avons dessinée en couleurs tant l'aspect est curieux : les cavités kystiques d'un volume très inégal sont bleutées, transparentes et séparées les unes des autres par des sillons plus denses et plus colorés. Au cours de l'ablation chirurgicale, toutes ces cavités se vident et la tumeur se réduit à quelques tractus fibreux.

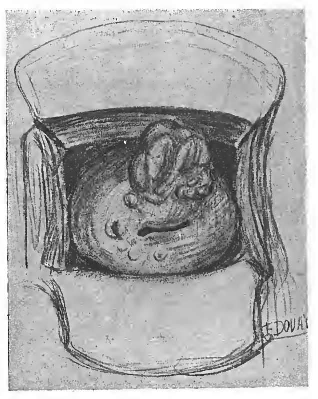
Diagnostic. — Le diagnostic de la métrite

polykystique n'offre pas de difficulté, étant donnés les caractères du col constatés par le toucher et l'examen au spéculum.

Toutefois, trois affections rares peuvent donner lieu à des dilatations kystiques du col :

1° L'adénome kystique, ou cystadénome du col, peut simuler la métrite polykystique ordinaire ou sa variété en grappe.

Mais, dans l'adénome, les parties kystiques présentent un réseau vasculaire de surface, et les parties voisines montrent le plus souvent un aspect adénomateux de la muqueuse, caractérisé par sa rougeur sans phénomène inflammatoire, par son épaisseur avec petites élevures, aspect granité ou chagriné, sans grande végétation, ni ulcération importante; la consistance est ferme et élastique sans induration ; malgré l'aspect proliférant de la lésion, le contact ne fait pas saigner. L'adénome donne en abondance des pertes glaireuses très légèrement colorées, roses ou ambrées. Ces caractères de l'adénome du col, sur lesquels j'ai déjà insisté en 1926 (1), je les rappelle volontiers, car cette lésion du col assez fréquente est encore mal connue de la plupart (2).



Métrite cervicale polykystique, variété en grappe, localisée à la lèvre antérieure du col (fig. 4).

Le diagnostic clinique sera confirmé par la biopsie, ou par l'examen histologique de la lésion enlevée par ablation locale. L'épithélium des glandes dilatées, au lieu d'être aminci, est épais; les cellules à mucus avec leurs gros noyaux à la base sont tassées les unes contre les autres d'une façon assez irrégulière, montrant parfois plusieurs couches superposées.

2° L'endométriome du col, ordinairement localisé au voisinage du cul-de-sac postérieur, donne lieu à de petites saillies avec petits kystes hématiques dont la couleur bleu noirâtre donne un aspect caractéristique de la lésion.

3° Le sarcome en grappe du col, que je n'ai jamais rencontré jusqu'ici, donne un aspect de vésicules multiples, avec vascularisation très marquée et base d'implantation sur un col dur et épaissi en masse. Dans ces cas exceptionnels l'examen biopsique est de rigueur.

Traitement. — L'intérêt du diagnostic de cette affection très fréquente et peu connue est l'amélioration rapide obtenue par un traitement d'une simplicité extrême.

Il suffit d'ouvrir avec une fine pointe de galvanocautère chacun des kystes visibles à la surface du col, pour permettre au mucus épais de sortir de la cavité kystique.

On peut encore utiliser l'aiguille diathermique, bipolaire monoactive, 250 à 300 milli.

La pointe du galvano ou de l'aiguille doit pénétrer au centre du kyste, c'est-à-dire à 2 ou 3 millimètres de profondeur.

Ces cautérisations ne sont pas douloureuses, ou tout au moins peuvent être supportées sans anesthésie ; mais il faut un bon éclairage et un spéculum assez large pour bien protéger les parois du vagin. Il faut que la pointe agissante soit conduite d'une main sûre. A chaque cautérisation, une goutte de mucus clair ou purulent sort à l'extérieur. Après avoir ouvert les plus apparents, il faut en chercher d'autres plus petits ou plus profonds. On peut, dans une seule séance, ouvrir

(1) DOUAY et SOIMARU, L'adénome du col de l'utérus (*Gyn. et Obst.*, avril 1926, p. 246). — JEANNE DUCOURTIOUX, *Thèse Paris*, 1926.

(2) Tout récemment, dans *Gygécologie et Obstétrique*, nov. 1935, A. LAFFONT, J. MONTPELLIER et P. LAFFARGUE ont montré que l'expression « adénome du col » devait, du point de vue histologique, être remplacée par celle de « métrite glandulaire hyperplasique adénomatoïde ». D'après les auteurs, il ne s'agirait pas d'adénome vrai, mais d'une réaction adénomateuse des glandes cervicales consécutive à l'infection métritique. Il est difficile de savoir quelle est la part de l'infection dans la genèse de cette lésion. Il est probable en effet que la métrite en a été le point de départ, mais au moment où l'adénome est constitué, avec ses caractères cliniques particuliers, l'infection métritique a disparu ou passe au second plan. Ce qui domine, c'est l'hyperplasie épithéliale, qui mérite d'être considérée avec plus d'attention qu'une simple métrite chronique, au point de vue thérapeutique.

10, 15, et même 20 kystes glandulaires. On complète par un pansement vaginal. Pour ma part, j'utilise depuis longtemps le pansement antiphlogistine-néolé. Un de mes élèves a fait sa thèse sur ce sujet en 1926 (1).

L'antiphlogistine est une pâte glycérine-kaolin très homogène qu'on peut utiliser à froid. On prélève, avec l'extrémité d'une mèche, un peu de la pâte (gros comme une noix) ; on trempe l'extrémité du pansement dans de l'eau bouillie, additionnée au tiers de néol ; le pansement est laissé en place vingt-quatre heures et même davantage, et retiré par la malade.

L'amélioration des troubles fonctionnels est très rapide. En quelques jours, on observe la sédation de la douleur lombo-sacrée souvent si pénible. Quand on revoit la malade, huit jours plus tard, on trouve un col déjà très diminué de volume et moins dur.

Parfois il reste un certain nombre de kystes, oubliés à la première séance, ou qui sont devenus apparents par suite de la rétraction du col ; une deuxième séance complète la guérison.

Il faut savoir que la même lésion peut se reproduire après quelques mois. Il est bon de revoir la malade, cinq à six mois plus tard, pour refaire le même traitement s'il en est besoin.

Dans le cas d'adénome kystique il suffit d'abraser la lésion avec la pince coupante à biopsie et de faire une électro-coagulation superficielle de la zone abrasée. Cette technique permet de prélever la lésion pour l'examen histologique et d'empêcher la récidive sur place.

L'amputation du col est réservée aux gros cols exubérants déformés par des cicatrices, avec métrite adénomateuse plus ou moins végétante et saignante, dans lesquels la présence de kystes glandulaires n'est qu'un phénomène accessoire.

J'ajoute à cet article quelques renseignements bibliographiques que le Dr Jayle a bien voulu me communiquer sur Naboth et sur ses œufs universellement connus.

Naboth (2) — anatomiste saxon 1675-1721, — ne pouvant admettre la migration à travers les trompes des œufs décrits par ses contemporains, chercha une autre explication et crut en trouver une en décrivant la muqueuse cervicale comme un ovaire. Voici quelques extraits de sa thèse datée de 1707 :

(1) Dr Galmier, La pâte glycérine-kaolin en thérapeutique gynécologique (*Thèse Paris*, 1926).

(2) Martinus Naboth, De Sterilitate mulierum, MDCCVII (*Thèse de Leipzig*, in Disputationum anatomicarum, volumem V, Albertus de Haller, Gottingoe, MDCCL, p. 245).

Que les trompes de Fallope ne soient pas semblables aux conduits séminaux de l'homme, qu'elles ne transportent pas davantage l'œuf de l'ovaire à l'utérus, toute les femmes le prouvent facilement quand on les examine, après l'accouchement et la mort. J'ai observé quelquefois sur les cadavres ouverts, tant par les autres que par moi, que les trompes adhéraient complètement aux ovaires. Une autre preuve, non moins bonne, est tirée des chiennes qui ont pu concevoir et mettre bas alors qu'avant d'être couvertes les trompes de Fallope avaient été si bien serrées près de leur partie foliacée que leurs parois étaient réunies. Mandatus donna l'idée qu'il fallait penser à un nouvel ovaire. En effet, chargé de la préparation des viscères parmi les autres parties du corps, alors que le col de l'utérus me parut arrondi, épais, extrêmement dur au toucher et gonflé, à l'intérieur, en l'incisant, il m'arriva de le trouver vésiculeux ou si plein d'œufs que les ovules eux-mêmes le gonflaient beaucoup également et formaient la dureté externe du col contenant de l'humeur qui se coagulait par une légère coction. J'ai démontré à de nombreux médecins, tant publiquement qu'en particulier, sur de nombreux cadavres du sexe féminin, que ces vésicules étaient de vrais œufs. En donnant le nouveau nom d'ovaires féminins, je veux dire que la masse de ces vésicules qui sont de vrais œufs, qui se trouvent surtout dans le col de l'utérus, sont principalement destinés à la conception.

Je ne nie pas que cet ovaire, que je dis nouveau, n'ait déjà été décrit avant moi par d'autres sous le nom de vésicule et en particulier par de Graaf en 1672 et Nicolas de Blégny en 1681. Le premier, cependant, les a prises pour des hydatides, non naturelles, pas toujours, mais au moins la plupart du temps. Le second les a trouvées plutôt à l'orifice interne et les a regardées comme des organes conservant la matière spermatique devant être évacuée par les femmes dans le coït ; aucun auteur, autant que je sache, ne les a prises pour de véritables ovules. Personne n'a donné à ces vésicules, et j'espère qu'on ne m'en fera pas grief, qui ne sont qu'un amas d'œufs véritables, le nom de nouvel ovaire avec la même liberté que Sténon, Hornius, Kerckringius, Swammerdam et de Graaf appelèrent ovaires les testicules féminins. De ceux-ci, le nouvel ovaire diffère beaucoup en ce qu'il se trouve chez les femmes en tout temps, qu'il est unique (3), qu'il contient enfin les vrais œufs que le sperme viril peut atteindre et dont il peut féconder l'un ou l'autre et que sans lui il faut discuter scrupuleusement sur la voie que doit suivre la semence masculine pour l'atteindre.

(3) Et licet ovarium tale sit simplex, subinde nihilominus in circumferentia cervicis interna fere instar binarum arbuscularum cum ramulis expanserum atque fructibus conspicitur. (Et bien que cet ovaire soit unique, il est vu sans discontinuité à peu près sur toute la circonférence interne du cervix où il forme comme deux arbustes munis de leurs rameaux et de leurs fruits) (p. 246).

Le Gérant: Dr Georges J.-B. Baillière. 1713-35. — Régie Imp. Crété. Corbeil.

COMPRESSIONS MÉDULLAIRES ET ÉPIDURITES INFLAMMATOIRES DE NATURE INDÉTERMINÉE

PAR

J.-A. CHAVANY et Marcel DAVID
Médecin de l'hôpital de Bon-Secours. Neuro-chirurgien assistant de l'hôpital de la Pitié.

Charcot, en 1871, Joffroy dans sa thèse inaugurale en 1873, identifièrent sous le nom de *pachyméningite hypertrophique* un syndrome anatomo-clinique d'allure primitive, sans aucun caractère héréditaire ou familial, dont le siège de prédilection était le segment cervical de la moelle.

Cliniquement, il s'agissait d'une compression médullaire. Anatomiquement, on était en présence d'une hyperplasie, plus ou moins étendue en hauteur, de toutes les enveloppes méningées avec symphyse triméningée. L'étiologie en était obscure et les auteurs incriminaient, outre la syphilis, l'influence du froid humide, l'alcoolisme et l'arthritisme.

Quelques années plus tard on assistait, comme souvent en médecine, au démembrement de cette entité primitive, au profit de la syringomyélie et, surtout, de la syphilis dans ses variétés que l'on a décrites sous le nom de formes pseudo-tumorales.

Mieux connues semblent être les *pachyméningites secondaires à des lésions du rachis osseux* et, en premier lieu, la pachyméningite tuberculeuse sous-jacente à un mal de Pott. Mme Sorrel-Dejerine (*Thèse de Paris*, 1926) vient d'apporter une très importante contribution à son étude en réhabilitant son existence anatomo-clinique, précédemment battue en brèche par Ménard. Ce dernier, en effet, niait la participation dure-mérienne et admettait que tout se passait dans l'espace épidural sous forme d'épidurite tuberculeuse ou d'abcès froid. C'est ensuite la pachyméningite consécutive au cancer vertébral, soit primitif, soit, comme c'est le cas le plus fréquent, secondaire à une néoplasie viscérale. Citons encore la pachyméningite staphylococcique, consécutive aux ostéomyélites vertébrales, bien étudiée par Sicard. A l'heure actuelle, comme il apparaît dans le récent travail de Veraguth, nombre d'auteurs font jouer un rôle important au staphylocoque dans la pathogénie de certaines pachyméningites infectieuses, même en l'absence de signes cliniques d'ostéomyélite vertébrale sus-jacente.

La pachyméningite d'origine rhumatismale, qui peut se développer au-dessous de certains rhumatismes vertébraux chroniques, n'est pas exceptionnelle. Pearce Bailey et L. Casamajor, Pastini, Elsberg, Barré, ont attiré l'attention sur des faits de ce genre. Léchelle (1) vient tout dernièrement d'en publier une observation suivie de vérification opératoire.

Il faut encore retenir l'influence, reconnue dans un certain nombre de cas, du *traumatisme*, la dure-mère pouvant réagir suivant un mode hypertrophique au niveau d'anciens foyers de fracture. Nous reviendrons sur cette étiologie traumatique dans la pathogénie des faits que nous allons maintenant envisager (2)

***

Outre la localisation du processus au niveau du renflement cervical, le syndrome de Charcot et Joffroy avait comme autre caractère important d'être le plus souvent *primitif*, quoique d'étiologie indéterminée. Les cas qui vont faire l'objet de cette étude se rapprochent de ce syndrome par l'imprécision de leur étiologie, dans laquelle on ne retrouve en particulier ni tuberculose, ni syphilis, ni infection staphylococcique proche ou lointaine. Ils ne montrent pas cependant la même fixité de localisation que le syndrome de Charcot. Ils peuvent s'observer au niveau de la région dorsale, et même au niveau de la région lombaire comme dans notre observation personnelle. D'autre part, ils s'en écartent au point de vue anatomique ; il ne s'agit plus ici de symphyse triméningée, mais d'une *inflammation hyperplasique du tissu conjonctif épidural avec participation plus ou moins intense de la seule portion externe de la dure-mère sous-jacente.*

Ces cas sont relativement rares puisque A. Schmalz (3), dans un travail publié en 1925, n'en a relevé qu'un tout petit nombre sur une période de cent cinq ans dans la littérature mondiale, et encore certains d'entre eux affectent un mode aigu différent de ce qui nous occupe ici.

Dans la thèse de Laplane (4) inspirée par Sicard

(1) P. Léchelle, D. Petit-Dutaillis, A. Thévenard et P. Schmitt, Syndrome de compression médullaire en rapport avec une épidurite d'origine rhumatismale probable. Opération. Amélioration (*Revue neurol.*, février 1934, p. 222).

(2) Le lecteur consultera avec profit le livre de J. Haguenau, Les compressions progressives de la moelle, *in Bibliothèque de Neurologie et de Psychiatrie*, Maloine éditeur, Paris, 1932.

(3) A. Schmalz, Ueber akute Pachymeningitis spinalis externa (*Virchows Archiv für pathologisches Anat. und Physiol.* t. LVII, 1925, p. 521).

(4) Laplane, Le radiodiagnostic des affections intra-rachidiennes par le lipiodol sous-arachnoïdien (*Thèse Paris*, 1924).

on retrouve deux observations qui rentrent dans le cadre des faits que nous décrivons. Son observation 9 relate le cas d'une femme de quarante-sept ans, accusant d'abord pendant cinq années des douleurs dans le dos, les reins et les membres inférieurs, douleurs qui vont en augmentant d'intensité durant les derniers mois. Puis apparaît une paraplégie spasmodique avec troubles sensitifs remontant jusqu'en D_5. Laminectomie de D_2 (vertèbre) à D_7 (vertèbre). Sous la quatrième vertèbre dorsale qui est absolument intacte, on met à jour une néoplasie épidurale d'aspect fongueux avec épaississement de la dure-mère sous-jacente. Histologiquement le tissu extirpé est un tissu inflammatoire évolutif avec présence de nombreux éosinophiles. Son observation 25 relate le cas d'un homme de quarante-six ans, qui se plaint d'abord pendant de nombreux mois de douleurs abdomino-thoraciques en ceinture, siégeant au niveau des derniers espaces intercostaux. Le rachis est contracturé et douloureux à la mobilisation, sans aucune lésion radiologique. Il existe une paraplégie spasmodique qui permet toutefois la marche, avec hypoesthésie à limite supérieure nette, au niveau de la septième côte à droite, de la huitième à gauche. A la ponction lombaire, dissociation albumino-cytologique avec xanthochromie. Arrêt spécial du lipiodol en face de D_7 (vertèbre). A l'ouverture du rachis, amas fongueux intrarachidien à gauche au niveau de D_9 et de D_{10}, avec induration et aspect tomenteux de la face externe de la dure-mère entre D_8 et D_{10}. Incision de cette dure-mère qui a de 5 à 8 millimètres d'épaisseur. Au-dessous, arachnoïde, pie-mère et moelle apparaissent normales. Histologiquement les fragments prélevés montrent un tissu granulomateux ou scléro-inflammatoire avec de nombreux plasmocytes disposés autour des vaisseaux. Endothélio-capillarite concomitante.

O. Veraguth et P. Schnyder (1), dans un mémoire de la *Revue neurologique*, étudient le cas d'une femme qui, sans stade douloureux prémonitoire, voit s'installer, en un an environ, une paraplégie spasmodique empêchant complètement la marche, accompagnée d'importants troubles sphinctériens et surtout de troubles sensitifs très nets remontant jusqu'en D_8 (racine). Arrêt principal du lipiodol injecté par voie haute, en D_3 vertèbre avec deux coulées latérales dont la gauche descend en s'effilant jusqu'en D_{11} vertèbre : d'où blocage incomplet. Etant donnée la distance entre les deux niveaux, on pense d'une manière ferme à une compression extradurale. Liquide céphalo-rachidien normal. Longue laminectomie centrée sur D_5 vertèbre, remontant en haut jusqu'en D_2 et en bas jusqu'en D_9. Présence de tissu fibreux de couleur brunâtre qu'on excise sur 13 centimètres de long et 17 millimètres de large. Dure-mère non ouverte. Histologiquement il s'agit d'un tissu *de granulation*, riche en cellules et en vaisseaux avec importante infiltration de plasmatzellen. Autour des vaisseaux, beaucoup de leucocytes. Amélioration lente à la suite de l'opération et de la radiothérapie complémentaire. Neuf mois après l'intervention, la malade peut cependant marcher avec des cannes. Les auteurs croient à l'origine infectieuse de leur cas, qui, à leur dire, s'est développé insidieusement par voie sanguine à la suite d'un phlegmon du bras gauche, survenu deux ans avant le début des accidents nerveux.

Ricard, Dechaume et Croizat (2) rapportent, en 1929, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon, un autre cas frappant un sujet de trente-deux ans, qui douze ans auparavant, pendant la guerre, avait reçu une balle dans la région dorsale moyenne droite, balle qui fut extraite à gauche par incision latéro-épineuse. Les suites opératoires très courtes donnent à penser que la moelle ne fut pas touchée, et le sujet, cultivateur, put faire sans aucune peine son métier, pendant neuf ans. Puis, après un stade douloureux de type radiculaire qui se prolongea un an, apparut une paraplégie spasmodique avec troubles sensitifs à gauche dans le territoire de D_9. A la ponction lombaire, grosse dissociation albumino-cytologique avec xanthochromie. Liquide normal au-dessus de la compression. Arrêt net du lipiodol en D_5 vertèbre. Laminectomie en D_5-D_6. Espace épidural comblé par une masse très épaisse, foncée, d'aspect fongoïde. Dure-mère ouverte se montrant épaisse de plusieurs millimètres. Rien de pathologique au-dessous d'elle. Le sujet, deux mois après l'intervention, se prétend amélioré ; il n'a plus de douleurs, mais il marche encore péniblement. L'examen des fragments prélevés montre qu'il s'agit d'un épaississement de la face externe de la dure-mère d'allure inflammatoire, à prédominance plasmocytaire. « Ce n'est pas, disent les auteurs, un processus cicatriciel éteint, mais une lésion encore en évolution avec, peut-être, une phase aiguë au cours d'une évolution chronique assez ancienne, ainsi qu'en témoigne l'organisation conjonctive. » Ce malade est revu

(1) O. VERAGUTH et P. SCHNYDER, Péripachyméningite spinale chronique non spécifique. Laminectomie et traitement physiothérapique. Amélioration considérable (*Revue neurologique*, février 1929, p. 197).

(2) A. RICARD, DECHAUME et P. CROIZAT, *Lyon médical*, 28 juillet 1928, n° 30, p. 93.

trois ans après l'intervention : il n'y a pas eu de récidive. Il persiste une légère impotence fonctionnelle que vient aggraver la fatigue des gros travaux des champs (1).

Signalons qu'à cette époque, Blanc, dans sa thèse (Lyon, 1929), étudia et analysa d'une manière très détaillée les faits précédemment cités.

Une autre observation de l'École lyonnaise est publiée en 1932 par Paviot (2). Il s'agit d'un homme de vingt-quatre ans chez lequel survint tout d'abord une névralgie brachiale gauche puis droite, excessivement douloureuse, puis quelques mois plus tard une amyotrophie du type Aran-Duchenne à gauche avec syndrome de Claude Bernard-Horner du même côté et une paraplégie prédominant à droite.

Évolution des troubles par poussées, pendant sept mois, ce qui rend le diagnostic hésitant d'autant qu'on ne constate jamais de perturbation objective cordonale de la sensibilité et qu'en plus, l'épreuve de Queckenstedt est douteuse, malgré une dissociation albumino-cytologique nette. A noter, en outre, l'absence de signes osseux, tant cliniques que radiologiques, et aussi certaines modifications de l'image lipiodolée indiquant une amélioration du transit de l'huile iodée, après une cure radiothérapique. Il faut insister aussi sur la grande prédominance unilatérale des signes de compression radiculaire et sur la grande étendue, dans le sens de la hauteur, des signes radiculaires musculaires gauches, allant de C_4 en D_1 et contrastant avec l'exiguïté des signes sensitifs radiculaires en D_7 et D_1 et l'exagération des réflexes tendineux au même niveau. A l'opération (laminectomie centrée sur C_7 vertèbre), on voit la face externe de la dure-mère rouge, épaisse, très vasculaire, avec une importante sclérose du tissu conjonctif épidural. Incision de cette dure-mère hypertrophiée, qui saigne beaucoup. Pas de tumeur sous-jacente. Prélèvement d'un simple fragment pour examen, ce qui explique sans doute le peu d'amélioration post-opératoire signalé par les auteurs. Histologiquement, la face interne de la dure-mère avec ses trousseaux fibreux paraît indemne. En allant de dedans en dehors, on arrive à une zone de tissu conjonctif lâche, peu vascularisé, avec quelques éléments cellulaires exsudés : polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes et macrophages. Plus en dehors, vaisseaux volumineux, tant sanguins que lymphatiques, avec quelques plages hémorragiques récentes. En faisant la part des lésions qui peuvent être consécutives aux rayons X, aucun élément cytologique ne permet de penser à la syphilis ou à une néoplasie. « On a l'impression, disent les auteurs, d'un tissu scléreux jeune, en voie d'organisation, qui s'est développé dans l'espace épidural, et cela en dehors de la dure-mère. » Inoculation au cobaye négative.



Voici maintenant l'observation personnelle d'une malade qu'il nous a été donné de suivre pendant de longs mois et chez laquelle, par deux fois, nous avons pratiqué l'opération la plus curative possible.

Mme Bl. Rob... est une femme de trente-deux ans qui, en dépit de ses troubles nerveux, paraît jouir d'une excellente santé.

Le début de sa maladie remonte à quatre ans environ ; il est marqué par l'apparition de *douleurs* siégeant au niveau du rachis lombaire et des deux articulations sacro-iliaques, de la gauche particulièrement. Ces douleurs surviennent par paroxysmes d'une rare violence affectant le caractère d'élancements très pénibles. Ces paroxysmes sont surtout fréquents à la fin de la journée, lorsque la malade a marché un certain temps ; leur fréquence augmente encore la nuit et leur durée s'échelonne d'un quart d'heure à plusieurs heures. La toux et l'éternuement sont sans influence. Ces douleurs restent très localisées et n'irradient ni dans les fesses, ni dans l'abdomen ni dans les cuisses. Fait curieux, elles évoluent par poussées centrées sur les règles ; se manifestant pendant les quatre jours qui précèdent les règles, disparaissant pendant les deux ou trois jours que durent celles-ci et réapparaissant durant les quatre jours qui suivent la fin des menstrues. Entre temps, aucune douleur. Ce *cycle douloureux périodique* s'accompagne presque toujours d'une gêne modérée de la marche, portant exclusivement sur la jambe droite que la malade trouve moins forte et traîne un peu. Dès que la douleur cesse, le trouble moteur disparaît.

Une telle symptomatologie se reproduit dans les mêmes conditions *pendant dix-huit mois, avec tendance nette à l'accentuation.* Il y a deux ans et demi, les douleurs ont persisté sans accalmie pendant quarante-cinq jours ; Mme R... ne pouvait rester couchée, car la position allongée exacerbait l'algie. Elle était contrainte de passer ses nuits assise dans un fauteuil. Durant les trois premières années la malade est soignée par le Dr Valençon (de Meulan) qui, pensant à une sacralisation, fait pratiquer des radiographies du rachis lombo-sacré : celles-ci se montrent négatives. Un traitement de radiothérapie semi-pénétrante sur la région lombo-sacrée n'amène qu'un soulagement passager.

A la fin de mai 1933, Mme R..., qui souffre toujours, est adressée à l'un de nous. Les douleurs s'accompagnent maintenant d'irradiations à la face antérieure des deux cuisses. Depuis quelques semaines Mme R... se plaint en outre de troubles de la marche et, de fait, l'examen révèle l'existence d'une paraplégie spasmodique d'intensité modérée. Le déficit moteur prédomine sur les muscles rac-

(1) B. Pommé, A. Ricard, J. Dechaume et P. Blanc, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 3 mai 1932.

(2) Paviot, Wertheimer, Dechaume, Levrat et Jarricot, Pachyméningite cervicale hypertrophique d'origine indéterminée (*Lyon médical*, 15 mai 1932).

courcisseurs; il est net des deux côtés mais plus intense à droite. Les réflexes tendineux des membres inférieurs sont vifs. Le signe de Babinski est bilatéral. Légers troubles sphinctériens. Mais aucun trouble sensitif objectif. Une épreuve manométrique lombaire est pratiquée à cette époque : elle ne montre pas de blocage. L'analyse du liquide céphalo-rachidien donne :

Albumine = $0^{gr},40$ (au tube de Sicard).

Lymphocytose : un élément par millimètre cube à la cellule de Nageotte.

Bordet-Wassermann : négatif.

Floculation : négative.

Réaction de Pandy et de Weichbrodt : négatives.

Réaction du benjoin colloïdal : négative.

Les réactions de Kahn et de Bordet-Wassermann sont négatives dans le sang.

On pense à une *paraplégie myélitique* d'ordre inflammatoire et un traitement anti-infectieux est institué (Naïodine B et Staprolysat).

Quelques semaines après, la malade fait une fausse couche de cinq mois (vraisemblablement provoquée) Après quelques jours passés au lit, elle se relève mais ressent alors, en même temps que des fourmillements, une lourdeur plus marquée de ses deux membres inférieurs ; elle peut néanmoins marcher, mais moins bien que d'habitude, et cette déficience est surtout marquée à droite. Dans les jours qui suivent, circulant à bicyclette, brusquement sa jambe droite devient impotente. Elle tombe de machine, ne peut se relever seule, car sa jambe droite lui refuse tout service. Elle est obligée de s'aliter.

A partir de ce moment (*juillet* 1933) la paraplégie va s'installer, beaucoup plus marquée à droite. La malade ne peut presque plus rien faire avec le membre droit, qui est devenu flasque. Elle conserve cependant assez de force dans son membre inférieur gauche pour s'appuyer dessus et faire, grâce à lui, quelques pas, en se tenant aux objets environnants. La malade a l'impression que ses jambes, surtout la droite, se raidissent pendant la nuit, De *brusques spasmes* viennent alors la réveiller, spasmes qui ne tardent pas à se transformer, au bout de quelques secondes, en un *mouvement réflexe de triple retrait des deux membres inférieurs*, accompagné d'une sensation de brûlure vive à leur niveau. Quand elle parvient à s'asseoir sur son séant, la contracture en flexion cède assez brusquement et les membres inférieurs reviennent en extension.

Le *syndrome radiculaire* s'estompe un peu depuis que la malade est alitée. Elle ressent cependant encore de temps à autre des douleurs dans la face antérieure des deux cuisses, surtout à droite.

Les troubles urinaires persistent sous forme d'envies fréquentes d'uriner n'aboutissant qu'à l'émission de quelques gouttes d'urine, que la malade ne sent pas passer. Pas de troubles du sphincter anal.

Durant la seconde partie de 1933, Mme R... est soumise à un traitement énergique, à la fois anti-infectieux et antisyphilitique.

Cependant, *vers la fin de* 1933, la diminution de la force musculaire se complète dans le membre inférieur droit où elle devient totale. aucun mouvement n'étant possible. Quelques jours après, la malade ne peut plus se tenir sur sa jambe gauche qui fléchit sous elle. Elle ne peut plus quitter son lit. Elle a constamment l'impression d'engourdissement et de fourmillement dans ses membres inférieurs. Ses jambes sont refroidies. Elle dit les perdre dans son lit et les sentir beaucoup moins bien que le reste de son corps ; cela avec des variations d'intensité journalières en plus ou en moins. Depuis son avortement, les règles n'ont pas réapparu, et en janvier 1934 on lui fait un curettage.

Le 15 *février* 1934, elle est examinée par l'un de nous, à l'hôpital de Meulan, avec les Drs Valeuçon et Bruuel.

On est en présence d'une *paraplégie flasco-spasmodique en extension*. Le déficit moteur est beaucoup plus marqué à droite, où seule subsiste une vague ébauche de flexion volontaire de la cuisse sur le bassin. A gauche, les mouvements de la cuisse persistent en partie. La paralysie prédomine sur les raccourcisseurs et sur l'extrémité du membre. La station debout et la marche sont impossibles.

Les réflexes rotuliens sont vifs et égaux, les achilléens aussi avec tendance à la diffusion. Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux. Signe de Babinski bilatéral. Flexion dorsale du pied positive des deux côtés. Réflexes d'automatisme médullaire modérés, cependant quelques retraits involontaires des deux membres inférieurs la nuit.

Les troubles subjectifs de la sensibilité consistent en engourdissements et en fourmillements des deux membres inférieurs et en brûlures des cuisses accompagnant les mouvements involontaires. Le syndrome radiculaire est représenté par des élancements douloureux dans la région lombo-sacrée. Ils surviennent par crises paroxystiques, plus marquées à droite, avec irradiations à la face antérieure des deux cuisses. Au point de vue objectif, il existe *des zones d'hypoesthésie variables d'un jour à l'autre*, plus marquées à l'extrémité des membres et portant sur les trois modes de la sensibilité superficielle. Ces troubles ne dépassent pas la racine des membres inférieurs. Réponses variables tantôt justes, tantôt fausses, dans la recherche de la notion de position des orteils. Somme toute, troubles assez vagues.

La paraplégie est plutôt flasque au repos avec hypotonie marquée des deux membres inférieurs et amyotrophie très accentuée des deux quadriceps.

Même état des troubles sphinctériens .

Abolition du sens génital.

Rien au niveau des membres supérieurs.

Nerfs craniens normaux. Pas de paralysies oculaires.

Réflexes pupillaires normaux.

Psychisme normal.

Les viscères sont normaux, en particulier les poumons (quoique la malade ait fait quelques hémoptysies dont nous verrons plus loin la cause) et le cœur. La tension artérielle est de 12 et 8 au Vaquez-Laubry. Le pouls régulier bat à 76. Toucher vaginal négatif. Urines non infectées. Ni sucre, ni albumine. Pas d'escarres.

La colonne vertébrale apparaît normale cliniquement et radiologiquement. La souplesse est parfaite dans la flexion, l'extension et les mouvements de latéralité. Pas de douleur spontanée. On décèle seulement une vague douleur à la pression profonde de D_{11}, D_{12}, L_1, L_2. Plusieurs radios de face et de profil centrées sur D_{11} montrent des vertèbres absolument intactes dans tous leurs éléments et des disques intervertébraux parfaitement normaux.

Mme R... entre dans le service de neuro-chirurgie de notre maître le Dr Clovis Vincent, à l'hôpital de la Pitié, *le* 20 *février* 1934.

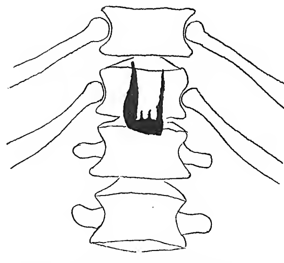
Le 22 février, on pratique une épreuve manométrique lombaire qui met en évidence *un blocage complet* avant soustraction liquidienne et une chute de la pression à zéro après soustraction de 6 centimètres cubes. Cette

pression à zéro n'est pas influencée par la compression jugulaire, alors que la compression abdominale la fait provisoirement remonter à 16. L'analyse du liquide prélevé, qui est clair, donne : albuminose, 0gr,50 (au tube de Sicard) ; lymphocytose, 25 éléments par millimètre cube à la cellule de Nageotte ; après examen du culot centrifugé, on voit qu'il s'agit uniquement de lymphocytes. Bordet-Wassermann partiellement positif. Réaction de Pandy = +. Réaction de Weichbrodt = + +. Le benjoin précipite partiellement dans les tubes 6, 7, 8 et 9

Dans le sang, Bordet-Wassermann et Hecht négatifs Urée sanguine, 0gr,45.

Pas de fièvre. Excellent état général.

Dans les jours qui suivent la ponction lombaire, *la paraplégie devient absolue* et *les troubles objectifs de la sensibilité augmentent dans de fortes proportions*. Au point de vue sensibilité superficielle : hypoesthésie nette aux trois modes, partant de la partie supérieure de L_1 et allant en augmentant vers l'extrémité des membres. Ils sont beaucoup plus marqués pour le sens thermique. Intégrité des paires sacrées. L'étude de la sensibilité profonde montre une perte totale de la notion de position des orteils et du sens des attitudes.



Arrêt lipiodolé. La radiographie a été prise, la malade complètement basculée (fig. 1).

L'injection de lipiodol par voie lombaire fait apparaître chez la malade basculée tête en bas, un arrêt très net de l'huile iodée. Celle-ci se tasse *suivant une ligne droite au niveau du disque D_{12}-L_1*. De cette masse horizontale partent *deux traînées latérales s'effilant en pointe à leur extrémité*. Deux petites bavures médianes partent de la masse horizontale (fig. 1).

Le diagnostic clinique préopératoire est donc : *compression médullaire par néo-formation juxta-médullaire* probablement extradurale et bénigne, dont la limite inférieure siège en D_{12} (vertèbre) et la limite supérieure en D_9-D_{10} (vertèbres).

Parmi les *antécédents*, on ne retrouve aucune maladie grave, sauf une scarlatine en 1929. Réglée à treize ans et demi. Règles toujours en retard, mais assez abondantes; cependant aménorrhée depuis dix mois. Elle se rappelle avoir fait, vers l'âge de quinze ans, une *chute sur les reins* qui l'aurait immobilisée quelques jours. Elle a quatre enfants bien portants, a fait trois fausses couches très vraisemblablement provoquées. A la suite de l'une d'entre elles, en 1926, elle a fait en 1926 une infarctus pulmonaire avec hémoptysie qui l'a obligée à garder le lit quarante-cinq jours. Son mari est décédé à l'âge de quarante-cinq ans d'ulcus gastrique : il était en même temps alcoolique et tuberculeux pulmonaire. Aucun antécédent similaire dans la famille.

Opérée le 3 mars 1934 (Dr David). La laminectomie porte sur D_{10}, D_{11}, D_{12} et L_1 (vertèbres) Elle est rendue difficile en raison des douleurs que détermine chaque coup de pince, en particulier au niveau de D_{11} où elles prennent le caractère de brûlures atroces dans les membres inférieurs. La dure-mère bat à la partie supérieure de D_{10}, puis le fourreau dural s'élargit et devient immobiles ; il est à l'étroit dans le canal médullaire. L'élargissement est surtout marqué au niveau de D_{11} et de D_{12} où ce fourreau présente quelques petites bosselures. Il s'agit en réalité d'une néo-formation extradurale très fibreuse donnant à première vue l'apparence d'une dure-mère épaissie. Elle est de consistance très ferme. En partant de la dure-mère saine en D_{10} on incise sur la ligne médiane la néo-formation jusqu'à la dure-mère. En D_{11} et D_{12} elle a 2 centimètres d'épaisseur et est feuilletée. La tumeur s'étend jusqu'à la limite inférieure de L_1 en perdant progressivement de son épaisseur. Au cours d'une dissection minutieuse on enlève méthodiquement, à droite et à gauche de la moelle, des copeaux de tumeur (qui ne saigne pas). Peu à peu tout le fourreau néo-formatif est extirpé en arrière et sur les côtés (fig. 2) Mais la partie de la virole tumorale qui est antémédullaire ne peut être enlevée. On complète la laminectomie sur les côtés le plus largement possible. A la fin de l'opération toute la dure-mère visible est devenue souple et bat.

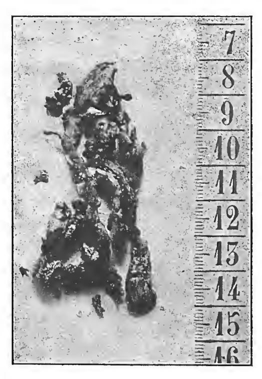
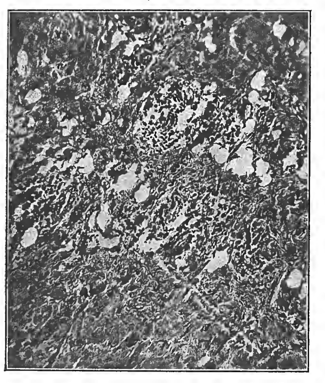


Image de la pièce opératoire extirpée par fragments (fig. 2).

L'examen histopathologique pratiqué met en évidence l'existence d'un tissu fibreux très dense. En certains

points on est en face d'un tissu cellulo-graisseux assez lâche renfermant un certain nombre de lymphocytes et de mononucléaires, pas assez abondants cependant pour constituer des nodules inflammatoires. Aucune trace de réaction pathognomonique tuberculeuse, syphilitique ou lymphogranulomateuse. Aspect inflammatoire banal (fig. 3).

Le lendemain de l'opération, les troubles de la sensibilité ont disparu. Cinq jours après, la motricité commence à réapparaître dans le membre inférieur droit; douze jours après, dans le membre inférieur gauche. Dès qu'on enlève la sonde vésicale, dix jours après l'opération, la malade ne présente plus aucun trouble sphinctérien. Quarante jours après, Mme R... sort de l'hôpital debout et marchant en s'aidant d'une canne. La motricité est complètement revenue à droite; le membre inférieur gauche reste plus faible. Persistance du signe de Babinski bilatéral. Retour du sens génital.



Aspect histologique (fig. 3).

L'état de la malade, rentrée chez elle à Meulan, va progressivement en s'améliorant, jusqu'au mois d'août 1934.

Cependant, à partir de septembre 1934, *reprise progressive du déficit moteur* prédominant sur la jambe gauche. Réapparition de petits troubles de la sensibilité, prédominant aussi à gauche, intéressant surtout le genou et le pied.

Elle se décide à entrer de nouveau à la Pitié *fin octobre* 1934 Nouvelle épreuve manométrique lombaire. *Blocage partiel*, surtout après sensibilisation de l'épreuve. Le lipiodol n'est pas franchement bloqué mais il s'égrène en traînées juxta-médullaires à partir de D_9 vertèbre jusqu'en L_2 avec accumulation de gouttelettes au niveau du bord supérieur de L_1. Le liquide céphalo-rachidien analysé pour la troisième fois se montre rigoureusement normal.

Réintervention le 10 novembre 1934 (Dr David). On repasse par l'ancienne incision. Dissection délicate des plans musculaires cicatriciels pour retrouver le fourreau dural. On tombe enfin sur celui-ci. Le fourreau dural ne bat en aucun point de son étendue (la même que celle découverte lors de la première intervention). L'épaississement de la face postérieure de la dure-mère constaté en mars ne s'est pas reproduit, sauf au niveau du repère (D_{11}), où il existe une importante virole de la largeur d'un petit doigt. Cette virole est extirpée en arrière et latéralement. Mais de chaque côté faisant saillie sous ce qui reste de lames, on aperçoit l'épaississement dure-mérien. On agrandit le plus possible la laminectomie en réséquant le plus d'os qu'on peut jusqu'à l'apophyse articulaire de chaque vertèbre et en enlevant l'épaississement dure-mérien sous-jacent. La dure-mère ne bat pas encore; il existe d'ailleurs un léger épaississement de la dure-mère vers la lame supérieure (D_9) et la lame inférieure (L_2) non réséquées. On résèque ces dernières et le léger épaississement dure-mérien sous-jacent. Ceci fait, le fourreau dural bat en haut et la poussée abdominale se transmet de bas en haut. Fermeture.

En décembre 1934, huit séances de radiothérapie semi-pénétrante du foyer opératoire sont instituées. La malade déclare ressentir une amélioration à partir de la troisième séance. Elle quitte l'hôpital le 29 décembre 1934, marchant avec des cannes.

Revue le 1er mars 1935. Persistance d'une paraplégie spasmodique modérée permettant la marche avec deux cannes, prédominance à gauche. Léger taux d'hypoesthésie aux trois modes jusqu'à la racine des cuisses. Les règles viennent maintenant normalement et sans douleur. Elle accuse une douleur rachidienne spontanée à la partie supérieure de la laminectomie, sans raideur concomitante. Dans la première quinzaine de juin 1935 elle fait une seconde série de radiothérapie exactement dans les mêmes conditions qu'au mois de décembre 1934. Revue au début de juillet 1935, la malade se déclare enchantée des résultats de cette seconde série de rayons X; elle marche maintenant aisément sans cannes.

* * *

Quels sont les traits à souligner dans cette observation ?

Outre la *longue phase douloureuse prémonitoire à la paraplégie*, l'absence très longue de troubles sensitifs cordonaux est à enregistrer ainsi que *leur apparition presque immédiate et des plus nette après la seconde ponction lombaire*. C'est là un fait commun à toutes les compressions médullaires ; il est bien connu, mais il mérite cependant d'être rappelé au même titre que l'augmentation des troubles moteurs après la rachicentèse.

Un autre fait intéressant est la *formule liquidienne*, assez anormale pour une compression médullaire. Il est classique d'observer alors la dissociation albumino-cytologique, signalée d'ailleurs dans un certain nombre des observations précédentes. Ici, malgré l'existence d'un blocage cer-

tifié par l'épreuve manométrique lombaire, la formule rappelle celle des myélites inflammatoires : le Pandy et le Weichbrodt sont positifs, le benjoin troublé dans la zone méningée. Cette formule, regardée après coup, signe bien la nature inflammatoire de la néoplasie à laquelle nous avions affaire, mais elle nous eût fort embarrassés si l'épreuve de Stookey avait été négative et si le lipiodol ne s'était pas arrêté d'une manière nette au niveau de la compression.

Nous ferons remarquer, en outre, que, contrairement à un certain nombre d'auteurs, nous ne nous sommes point bornés, dans notre intervention après laminectomie, à faire *un simple prélèvement de la masse tumorale.* Nous l'avons disséquée et extirpée dans tous les sens, élargissant en haut et en bas la laminectomie, poussant le plus possible en avant notre exérèse latérale. Malheureusement il nous était impossible d'extirper la partie antérieure de la néoplasie.

***

En réalité, le tableau clinique des épidurites chroniques de cause indéterminée est celui d'une compression médullaire banale. Les antécédents, la radiographie simple du rachis, font éliminer le mal de Pott et le cancer vertébral. L'examen biologique éloigne de l'idée de syphilis pseudo-tumorale. On en arrive ainsi au diagnostic de tumeur juxta-médullaire énucléable, diagnostic que viennent le plus souvent confirmer l'analyse du liquide céphalo-rachidien et l'épreuve de Stookey.

Rien, dans l'évolution, ne peut aiguiller vers le *diagnostic exact de la nature de la compression.* Cependant, la grande distance habituelle entre les pôles supérieur et inférieur de la néo-formation fait penser à une tumeur juxta-médullaire extradurale, tout comme le peu d'intensité habituelle des signes sensitifs cordonaux. C'est souvent une symptomatologie voisine de celle de certains lipomes médullaires très étendus, sur lesquels Robineau a fait, en 1932, un excellent rapport et qui, comme l'affection qui nous occupe, ne fournissent pas les brillants résultats opératoires des tumeurs extramédullaires énucléables bénignes.

L'*image lipiodolée* peut cependant fournir d'*utiles renseignements.* Dans notre cas le bloc d'arrêt, horizontal, émettait deux importantes bavures latérales s'effilant à leur extrémité, et de petites bavures minimes sur la ligne médiane. Le lipiodol avait donc pu filtrer en pointe dans les espaces sous-arachnoïdiens non symphysés, entre le sac dural épaissi et la moelle épinière. Il est à remarquer que de telles images radiologiques ont également frappé certains auteurs. Laplane s'exprime ainsi : « Cette forme en pointe correspond à un aspect spécial de la méninge dure que l'opération montre épaissie, godronnée, sans souplesse. » Même image dans le cas de Veraguth et Schnyder dans celui de Ricard et de ses collaborateurs. Ces derniers signalent en outre la déviation de l'étui dural dans le canal osseux rachidien, « les axes de ces deux formations n'étant plus parallèles ».

Au point de vue anatomo-pathologique, dans les cas qui nous occupent et en particulier dans le nôtre, la localisation des lésions est très spéciale. Ici, pas de symphyse triméningée comme dans la maladie de Charcot. Les lésions siègent dans le *tissu conjonctif de l'espace épidural,* à l'extérieur de la dure-mère. La face externe de cette dernière n'est envahie que par continuité, mais les trousseaux fibreux de sa portion interne ne sont pas franchis par le processus inflammatoire. Comme l'a dit Dandy qui a opéré un certain nombre de cas analogues au nôtre, on est en présence de *tumeurs inflammatoires de l'espace épidural rachidien,* ou, suivant l'expression de Paviot, on est en présence d'*épidurites chroniques à forme tumorale.*

***

L'*étiologie* de tels cas reste obscure. Inflammation banale, nous dit l'anatomo-pathologie, mais de quelle nature ? Il est impossible de trouver la porte d'entrée de l'infection. En ce qui concerne la tuberculose, aucune image histologique qui la rappelle, et l'inoculation des fragments extirpés au cobaye s'avère négative. Il est absolument certain aussi qu'il ne s'agit pas de néoplasme et, en particulier, d'un myélome à prédominance plasmocytaire ayant fusé de la substance médullaire d'un corps vertébral, comme l'un de nous vient d'en observer un cas, très typique, au début de cette année, avec Pierre Puech.

Donc, obscurité absolue sur la nature de l'infection. Dans le cas de Veraguth et Schnyder, par exemple, peut-on vraiment incriminer, comme le font ces auteurs, une infection qui a disparu depuis deux ans sans laisser aucune trace ?

Le *traumatisme* joue-t-il un rôle dans ces cas ? C'est difficile à affirmer. Certes, il existe des cas de pachyméningite où son action est patente, nous les avons rappelés au début. Dans ces cas le traumatisme a été violent, il s'est accompagné de fracture du rachis et l'accident neurologique l'a suivi d'assez près, au moins dans les deux ou trois premières années, tel un cas d'hématome sous-dural

enkysté, récemment présenté par Wertheimer et Dechaume (1). Mais dans un cas comme celui de Ricard, il y a un intervalle de douze ans absolument libre de symptôme, entre le traumatisme initial et l'accident neurologique. Dans le nôtre, on trouve bien, dans les antécédents de l'enfance, un traumatisme vertébral. Est-il possible de faire jouer ici le rapport de cause à effet ? On tombe dans le domaine de l'hypothèse pure, comme le fait Ricard en émettant l'idée d'un tissu cicatriciel en voie de remaniement, ou plutôt, à cause de la longue phase de latence, l'idée d'un processus infectieux récent, greffé sur un ancien foyer cicatriciel.

***

Nous terminerons cette étude des épidurites chroniques, d'origine indéterminée, par quelques *considérations thérapeutiques*.

Il faut les enlever chirurgicalement comme des tumeurs, mais il n'est pas douteux que leur extirpation est souvent beaucoup plus malaisée que celle des tumeurs extradurales habituelles (lipomes mis à part). Elles engainent, en effet, la moelle dans une virole plus ou moins étendue en hauteur. Or, si l'on peut bien extirper les parties postérieures et latérales de cette virole, l'extirpation de la partie antérieure se heurte à une quasi-impossibilité matérielle. Ceci explique, en partie, les résultats incomplets de l'intervention. Mais il semble que la non-intégrité (tout au moins histologique) de la moelle sous-jacente, dont la vascularisation a été gênée pendant un long laps de temps par la pachyméningite, soit, elle aussi, responsable. Une observation anatomo-clinique de Paulian (2) est intéressante à cet égard ; outre la gangue fibreuse de pachyméningite adhésive cervicale, l'auteur signale des lésions concomitantes des cellules des cornes antérieures et de la colonne de Clarke.

L'absence d'extirpation complète peut aussi expliquer les récidives qu'on observe. De toute façon, au cours même de l'intervention, il est recommandé de ne pas ouvrir la dure-mère, dans le but d'éviter l'infection possible des méninges sous-jacentes.

La radiothérapie complémentaire doit être mise en œuvre, *mais à elle seule, comme le prouve notre cas, elle n'est pas susceptible d'amener de changement notable*. En réalité, c'est la laminectomie qui s'impose comme premier temps thérapeutique. Cette laminectomie fait déjà une trépanation décompressive, et nombre d'auteurs se sont arrêtés à ce premier temps opératoire. Nous pensons qu'il faut pousser plus loin, et extirper le maximum possible de la virole pachyméningitique, en plusieurs temps au besoin, si la lésion est trop étendue en hauteur pour pouvoir être extirpée en une seule fois. C'est aussi l'opinion de Kment et Salus (3) qui, à l'occasion de trois cas personnels de pachyméningite hypertrophique, où le résultat fut particulièrement heureux, relatent 16 autres cas opérés par divers chirurgiens, avec 10 améliorations ou guérisons.

Certes, la récupération fonctionnelle post-opératoire des épidurites n'est pas aussi complète et surtout aussi durable que celle des tumeurs extra-médullaires bénignes. Néanmoins l'intervention chirurgicale donne en pareil cas des résultats que n'apporte aucune autre thérapeutique. Notre observation apparaît typique à cet égard. Elle est aussi une de celles où les résultats fonctionnels ont été les meilleurs, et cela peut-être à cause de l'étendue de l'intervention.

On ne doit donc plus hésiter, à l'heure actuelle, devant les progrès de la neuro-chirurgie, à faire pratiquer une laminectomie dans tous les cas douteux. On rendra souvent ainsi grand service au malade, tout en lui faisant courir des risques minimes si l'opération est faite à temps et par un neuro-chirurgien averti.

Travail du service de Neuro-chirurgie du Dr Cl. Vincent. (Hôpital de la Pitié.)

(1) WERTHEIMER et DECHAUME, Hématome sous-dural chronique médullaire (*Soc. chir. Lyon*, 7 mars 1935).

(2) E. PAULIAN, Méningo-myélite consécutive à une pachyméningite dorsale supérieure. Étude anatomo-clinique (*Spitalul*, t. LI, n° 9, septembre 1931).

(3) KMENT et SALUS (de Prague), Pachyméningite hypertrophique (*Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie*, t. CLIV, 2 décembre 1931).

RÉACTIONS SANGUINES PARADOXALES OBSERVÉES A L'OCCASION DES TRANSFUSIONS

PAR

le Dr Camille SIMONIN

Professeur agrégé à la Faculté de Strasbourg.

Alors que la découverte des groupes sanguins par Landsteiner, en 1901, paraissait devoir résoudre définitivement le problème de la transfusion, la généralisation de celle-ci fit apparaître des incidents et des accidents qui semblèrent tout d'abord mettre en doute soit la rigueur des procédés d'identification, soit même la fixité des groupes sanguins.

Immuabilité des groupes sanguins.

Actuellement, la fixité des groupes sanguins est un dogme admis universellement (Landsteiner ; Hirszfeld ; de Castello ; Lattes ; Dujarric de la Rivière et Kossovitch, etc.).

Ni l'âge ni la maladie ne modifient la répartition constitutionnelle des facteurs actuellement connus A, B, O, M, N : les changements de groupe n'existent pas.

Les auteurs dissidents sont rares, surtout depuis que la détermination des groupes est devenue plus rigoureuse.

La Société de pathologie comparée a consacré une séance entière, le 11 décembre 1934, à la discussion de cette question. Sur 10 rapports présentés, un seul apporte, en faveur de la variabilité des groupes sanguins, une argumentation assez pauvre, puisqu'elle ne repose que sur deux observations d'ailleurs peu convaincantes.

La pérennité des groupes sanguins étant reconnue, quelle garantie offrons-nous aux cliniciens pour la détermination de ces groupements ?

Sélection des donneurs universels.

Chargé du dépistage et de l'identification des donneurs universels du Service de la transfusion, organisé aux hospices civils de Strasbourg par le professeur Canuyt, nous opérons, sur chaque sujet, un double contrôle qui repose sur deux faits biologiques : 1° les globules rouges des individus appartenant au groupe IV (O) ne possèdent ni le facteur agglutinogène A, ni le facteur B : ils ne sont pas agglutinables (1) ; 2° le sérum de ces mêmes individus contient les deux agglutinines α et β.

En premier lieu, nous soumettons donc les globules rouges des candidats à l'action de deux séries de sérums-tests II (β), III (α) et IV (α β) qui ne déterminent aucune agglutination. Ces six *réactions négatives* servent de dépistage.

Le lendemain — pour éviter les pseudo-agglutinations — le sérum des sujets sélectionnés par ce premier triage est mis en présence des globules rouges II (A) et III (B). Il se produit alors une double agglutination, véritables *réactions positives* sur lesquelles reposent notre deuxième contrôle (2).

L'expérience nous a appris que notre méthode, basée sur ces deux séries d'épreuves inverses (six négatives et deux positives), donne une sécurité maximum en l'état actuel de nos connaissances.

Néanmoins, malgré ces précautions, à plusieurs reprises, des faits cliniques inquiétants nous ont été signalés et se trouvent mentionnés également, depuis quelques années, dans un certain nombre de publications.

Interprétation des réactions paradoxales.

Comment pouvons-nous interpréter ces réactions paradoxales, puisque théoriquement les sangs mélangés sont compatibles ?

Les faits cliniques observés peuvent se répartir en trois catégories :

I. **Agglutinations paradoxales observées entre deux sangs de même groupe.** — Dans ces cas, les groupes sanguins sont identiques. Pourtant, l'épreuve directe de Jeanbrau est positive : sérum du receveur + hématies du donneur = agglutination.

Pseudo-agglutination. — La pseudo-agglutination englobe déjà un certain nombre de ces réactions paradoxales. Depuis deux ans, nous l'avons observée cinq fois, mais nous nous contenterons de rapporter ici le résumé de deux observations :

a. Mlle K. IV est appelée auprès d'un malade R. IV atteint de septicémie avec formule sanguine anormale, mais elle est récusée, car l'épreuve directe de Jeanbrau est positive, en quelques minutes, avec le sérum R. IV frais et, en vingt minutes, avec du sérum de vingt-quatre heures. Microscopiquement, on aperçoit que les hématies

(1) Rappelons que l'isohémoagglutination ne se réalise que si les hématies possèdent un facteur agglutinogène A ou B (antigène) sur lequel vient agir l'isoagglutinine correspondante α ou β (anticorps) contenue dans le sérum d'un autre individu.

(2) Ces épreuves sont effectuées sur lames. En cas de doute, nous utilisons une méthode inspirée de celle de Schiff : dilutions de 0cc,5 de sérum à la puissance 2 ; addition de 1 goutte de suspension d'hématies A ou B, lavées et diluées à 1/4 : centrifugation légère (une minute) après contact d'une heure. La lecture des résultats permet de savoir s'il y a eu agglutination et de connaître le taux d'activité du sérum examiné.

se sont accolées pour donner l'appareuce de rouleaux de pièces de monnaie (phénomène de l'empilement).

Les globules rouges de Mlle K. IV sont agglutinés de la même façon, en vingt minutes, par le sérum IV de cinq sujets normaux. Si ce sérum est dilué, rien ne se produit. Il en est de même avec un sérum étalon ancien.

Il s'agit donc d'une pseudo-agglutination *physiologique* propre aux hématies de Mlle K. IV, qui est une personne en parfaite santé.

Après quelques semaines, Mlle K. IV est sollicitée à nouveau pour une transfusion à un R. II. qui souffre d'abcès sous-phrénique à développement thoracique, avec anémie. *Sans épreuve directe*, 300 centimètres cubes de sang sont injectés en dix minutes, *sans incident*. Après coup, on constate que les hématies K. IV se rassemblent en piles, en présence du sérum R. II, puis prennent un aspect sablonneux. Après vingt minutes, l'aspect macroscopique et microscopique est celui d'une agglutination vraie.

b. Mme D. IV est une donneuse de sang qui a fait ses preuves. Elle intervient pour une endocardite maligne, mais l'épreuve directe de Jeanbrau est positive avec le sérum de la malade, Mme L. II ; elle est négative avec le sérum prélevé la veille ; elle s'atténue si on chauffe la lame ou bien avec une dilution de 1 p. 2 ; elle disparaît si la dilution du sérum L. II est de 1 p. 4. L'agglutination sablonneuse observée au microscope est formée de piles qui se transforment en grumeaux après dix minutes.

Mêmes constatations avec les globules d'autres donneurs, Mlle B. IV, Mlle K. IV, M. S. II : empilement, puis grumeaux, que la dilution ou le chauffage empêchent.

Enfin, il est observé une auto-agglutination en piles par le mélange, *in vitro*, du sérum et des hématies L. II.

Donc pseudo-agglutination.

Le médecin traitant, le Dr Stoll, procède alors à deux transfusions (20 et 150 cc.) de sang B. IV, bien supportées, à seize heures d'intervalle.

La *pseudo-agglutination*, bien étudiée par Lattes, est une réaction parasite qui s'observe surtout dans certaines circonstances pathologiques (hémopathies, septicémies, cancers).

Elle est caractérisée par l'empilement globulaire, qui s'opère lentement, et par l'absence d'éclaircissement du sérum. Notre observation (*a*) fait pourtant exception à cette règle.

Il ne s'agit pas d'une réaction antigène-anticorps, car il ne se produit aucune absorption élective des agglutinines par les hématies. Le phénomène de l'empilement paraît être d'ordre physique.

Les *facteurs favorisants* de la pseudo-agglutination sont : le sérum frais ou altéré, une température inférieure à 26°, le sérum concentré, les sérums à Bordet-Wassermann positif (Le Rasle), les maladies fébriles.

Au nombre des *facteurs contrariants*, signalons la dilution du sérum (1/2, 1/3, 1/4), insuffisante pour empêcher une agglutination vraie, l'élévation de température, le vieillissement du sérum, l'agitation de la goutte de sang sur la lame l'addition de lécithine (1).

La pan-agglutination. — La pan-agglutination (Mino) ou agglutination à froid (Hirszfeld) ne peut se produire *in vivo*, puisqu'une température basse est nécessaire à la fixation de la pan-agglutinine sur les hématies. Ce phénomène est dû à une propriété particulière des sérums. Il sera évité, *in vitro*, en tiédissant les lames ou les tubes à réaction.

Sensibilisation vis-à-vis d'un même donneur. — Sur 24 observations publiées, que nous avons groupées, les accidents sont survenus 10 fois après la première transfusion, ou bien après la deuxième (5 fois), après la troisième (4 fois), après la quatrième, la cinquième, la sixième, la seizième, la dix-huitième, soit 14 fois à l'occasion de transfusions répétées.

L'intervalle noté entre la première transfusion et l'injection déchaînante a été de 1 jour (une fois), 3 jours (2 fois), 5 jours, 6 jours (2 fois), 8 jours, 10 jours.

L'anaphylaxie ne peut pas tout expliquer.

Or, jusqu'ici la transfusion a vécu sur la notion de deux agglutinogènes A et B. Il y a lieu de se demander maintenant si les agglutinogènes M et N, découverts par Landsteiner et Lévine en 1928, n'interviennent pas dans certains cas.

Ces antigènes sont répartis entre tous les groupes. Ils ne peuvent être mis en évidence que par des immuno-sérums de lapin, car il n'existe pas chez l'homme d'agglutinine naturelle anti-M ou anti-N. Mais l'injection répétée de sang du même donneur ne pourrait-elle pas faire apparaître dans le sérum du receveur des immuno-sérums anti-M ou anti-N (2) ?

Sous-groupes A_1 et A_2. — D'après Maurice Nicolle, chaque cellule, chaque tissu animal renferme plusieurs antigènes. Parmi eux, un antigène est dominant, d'autres sont secondaires.

Landsteiner, Hirszfeld, Schiff et d'autres auteurs admettent maintenant la subdivision des groupes A et AB en deux sous-groupes correspondant à deux variétés de l'agglutinogène A, désignées par A_1 et A_2, sur lesquels réagissent des agglutinines anti-A_1 (α_1) et anti-A_2 (α_2).

Tout se passerait comme en bactériologie, où il

(1) La suspension de kaolin ne nous a pas donné satisfaction.

(2) Nous venons d'apprendre que Lattes a démontré, tout récemment, la formation, dans le sang des « receveurs », d'agglutinines anti-M ou anti-N, après plusieurs transfusions (*Il Sangue*, 30 septembre 1934, n° 9, p. 5-7). Aussi, nous nous proposons, à Strasbourg, de rechercher M et N chez les donneurs du Centre.

existe des co-agglutinines de groupes et, à côté, des agglutinines douées d'une spécificité plus étroite.

On conçoit que ces agglutinines accessoires peuvent entrer en jeu à l'occasion d'un mélange sanguin approprié.

En outre, il est à prévoir que ce sont les hématies des donneurs homozygotes AA qui sont les plus facilement agglutinables dans de telles conditions.

Agglutinine anti-O. — Enfin, il y a lieu de faire état de l'opinion de Thomsen qui croit à l'existence d'une agglutinine anti-O, qui se confondrait avec l'anti-A_2, et dont Schiff et Sasaki ont montré la réalité en absorbant des sérums de bœuf par des hématies AB. Ces sérums contiendraient un anti-O.

Selon Thomsen, si l'antigène A est fort, la réaction anti-O n'a pas lieu ; mais ne pourrait-elle pas se produire dans certains cas ?

En réalité, les possibilités d'une telle réaction seraient rares, car, conformément à la règle de Landsteiner, l'agglutinine anti-O ne pourrait se trouver dans le sérum que si O est absent des globules.

La théorie de Bernstein étant admise (1), les trois allélomorphes A, B, O se combinent deux à deux pour former les six génotypes AA, AO, BB, BO, AB, OO. L'anti-O ne pourrait donc exister que dans le sang des homozygotes AA, BB ou encore avec AB.

De la table de Hulkrantz et Dahlberg, on déduit que sur 100 individus A, il y a 15 homozygotes et 85 hétérozygotes, et sur 100 individus B, on compte 7 homozygotes et 93 hétérozygotes.

Par conséquent, si l'anti-O existe, elle a rarement l'occasion d'intervenir dans le mélange de deux sangs A ou B.

En résumé, l'identité de groupe ou de phénotype ne suffit pas pour déclarer que deux sangs sont semblables : il faudrait pousser l'identification plus loin et rechercher la similitude des génotypes-homozygotes ou hétérozygotes entre le donneur et le receveur, ainsi que des sous-groupes A_1 et A_2, si, pratiquement, ces recherches ne comportaient actuellement de grandes difficultés.

II. Agglutination paradoxale avec les donneurs universels. — Ce groupe comprend les cas où l'épreuve de Jeanbrau montre que les hématies IV (O) du donneur universel sont agglutinées par le sérum du receveur : réaction paradoxale au premier chef puisque ces hématies ne sont agglutinables ni par α, ni par β.

Ici encore, la *pseudo-agglutination* peut être en cause ; le sérum du receveur appartenant, dans la plupart des cas, à un malade atteint de maladie du sang, de cancer, etc.

Il faut noter que ces malades intolérants conservent leur groupe sanguin. C'est le plasma qui acquiert des propriétés nouvelles sous des influences pathologiques, tandis que la sensibilité spécifique des hématies est inchangée.

On peut aussi émettre l'hypothèse d'une réaction anti-O.

Agglutination par les anticorps α et β du donneur. — Certains auteurs expliquent les accidents provoqués par l'injection d'un sang IV (O) par l'action agglutinante du sérum IV (αβ) sur les hématies d'un receveur A ou B, soit parce que la masse sanguine du receveur a été réduite après une hémorragie abondante — la dilution n'étant plus suffisante, — soit à cause de la richesse de ce sérum en anticorps α et β.

On sait, en effet, que le taux des isohémoagglutinines est très variable. Le sérum IV (αβ) d'un donneur universel a une activité qui, mesurée par des dilutions progressives, varie entre 1/128 et 1/4 000 pour l'anti-A (α), et entre 1/30 et 1/2 000 pour l'anti-B (β) (Farjot et Spriet).

Le danger est donc plus grand pour le receveur A parce que le taux de l'agglutinine α est généralement plus élevé dans le sérum d'un donneur universel. Un receveur AB est également plus exposé aux accidents de ce genre (2).

Très vraisemblable dans certains cas, cette pathogénie n'est pas acceptable pour expliquer les phénomènes de choc qui apparaissent après une seule injection de quelques centimètres cubes de sang IV (3 cc. dans une observation relatée par M. Tzanck).

III. Intolérance sanguine avec compatibilité apparente. — Dans le groupe des faits envisagés ici, les sangs du receveur et du donneur sont théoriquement compatibles et l'épreuve directe de Jeanbrau est négative ; pourtant des accidents apparaissent.

Nous connaissons 4 cas de ce genre : 3 ont été rapportés par Benda et le quatrième par Waitz et Kabaker.

(1) D'après cette conception, les groupes sanguins ou phénotypes sont la résultante de la combinaison deux à deux de trois caractères héréditaires (gènes). Le père et la mère fournissent chacun un gène à chaque enfant et la réunion de deux gènes ou couple allélomorphe réalise le génotype, lequel est homozygote (génotype pur) si les gènes sont identiques (AA ou BB ou OO), et hétérozygote (génotype hybride), s'ils sont différents (AO, BO, AB).

(2) Par crainte de ces accidents, certains Centres étrangers n'acceptent un donneur universel que pour une transfusion de moins de 300 centimètres cubes et si le titre de son sérum n'est pas supérieur à 1/8.

Théorie hémolytique. — Nous ne nous arrêterons pas à la théorie hémolytique *sans agglutination préalable* soutenue par Œhlecker, Wildegans, Parr et Krischner : elle est en opposition avec la conception actuelle selon laquelle il n'y a jamais d'hémolyse sans agglutination préalable. Ces deux phénomènes appartiennent au même processus antigène-anticorps ; l'isohémolyse ne s'effectuant secondairement qu'en présence de l'alexine (Bordet, Maurice Nicolle).

Intolérance plasmatique. — C'est à l'École parisienne, à M. Tzanck, à M. P.-Émile Weil et à leurs élèves que revient le mérite d'avoir montré l'importance des intolérances plasmatiques dans la genèse des accidents de transfusion : le plasma du donneur se comportant comme une albumine étrangère, hétérogène, qui donne naissance à des processus colloïdoclasiques ou anaphylactiques (actifs ou passifs), qui entrent pour une grande part dans le mécanisme des réactions d'incompatibilité.

Il ne s'agit plus dans ces cas d'un phénomène globulaire.

Pour Bordet, l'agglutination n'est, somme toute, qu'un cas particulier de la floculation d'une suspension colloïdale. Le phénomène essentiel et fondamental de la réaction antigène-anticorps est d'ordre physico-chimique, sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir une « phénoménine », pour employer l'expression de Le Dantec.

Dès lors, en transposant ces données au cas particulier de la transfusion sanguine, il est logique d'admettre que le plasma peut provoquer des réactions comparables à celles des hématies.

Ici encore le terrain joue un rôle prépondérant.

La sensibilité peut être acquise par un des états pathologiques déjà signalés (anémie pernicieuse, leucémie, hémogénie, ictères, insuffisance hépatique, infections, cachexie, etc.).

Il peut s'agir aussi d'une intolérance constitutionnelle, d'une diathèse colloïdoclasique bien mise en relief par M. Tzanck.

En somme, les accidents de la transfusion se rapprochent sur certains points des effets observés en toxicologie.

Multiplicité des types sanguins. — L'hétérogénie physiologique du sang d'un donneur — cause éventuelle de choc — est d'autant plus fréquente que nous ne pouvons plus nous en tenir actuellement aux quatre groupes sanguins.

Les travaux les plus récents (Landsteiner et Levine, Schiff) ont permis de mettre en évidence l'existence de nouveaux facteurs agglutinogènes. Actuellement, les facteurs connus sont au nombre de huit (A, B, O, M, N, P, G, H).

Aussi, Schiff a-t-il pu déterminer par le calcul 144 classes sérologiques héréditaires.

Les types sanguins reconnus sont déjà fort nombreux. Ils aboutissent à l'*individualité biochimique des hématies* dont se réjouissent les médecins experts aux prises avec le problème de la recherche de la paternité, mais dont se plaignent les cliniciens qui ne peuvent pratiquement pas espérer rencontrer un receveur et un donneur au sang parfaitement identique.

Individualité biologique. — La complexité du problème de la transfusion n'apparaîtrait pas entièrement s'il n'était pas tenu compte aussi du fait que les facteurs agglutinogènes ne sont pas la propriété, le monopole, des hématies.

Ils se retrouvent, en effet, non seulement dans les sécrétions (salive, sperme, liquide amniotique, larmes, urines, sueur, etc.), mais aussi dans la plupart des cellules parenchymateuses de l'organisme.

Il s'ensuit que les phénomènes de choc causés par l'incompatibilité réalisent, dans certains cas, non seulement un orage sanguin, mais aussi un drame humoral et cellulaire, puisque les parenchymes peuvent réagir en raison des agglutinogènes qu'ils contiennent.

Par conséquent, nos organes, nos tissus, comme notre sang, ont quelque chose de personnel, d'individuel : à notre personnalité morphologique et psychique se superpose une individualité biologique capable de réagir lorsqu'on lui impose de force, par transfusion, — j'allais dire par effraction, — une autre individualité biologique.

Prévention des accidents.

Les considérations qui précèdent comportent un côté pratique : elles peuvent servir à établir quelques règles de la transfusion sanguine.

Une première déduction s'impose : l'*identité de groupe* du receveur et du donneur n'est pas un élément de sécurité absolue, surtout entre les individus du groupe A.

Sur 20 cas d'accidents post-transfusionnels, 17 fois les groupes étaient semblables, et 3 fois seulement il s'est agi d'un donneur universel et d'un receveur d'un groupe différent.

Les statistiques confirment donc les prévisions biologiques exposées au paragraphe I.

Toutefois, dans le cas de transfusion post-hémorragique, il semble que les donneurs universels soient moins bons.

La *quantité de sang injectée* joue peut-être un

rôle, mais des réactions violentes peuvent aussi bien apparaître après une transfusion minime de quelques centimètres cubes (3 cc., 10 cc., dans deux observations de M. Tzanck).

Épreuves directes et indirectes de compatibilité. — A l'heure actuelle, aucune transfusion sanguine ne doit être entreprise sans la mise en œuvre des épreuves indirectes et directes de compatibilité, sauf urgence absolue.

La meilleure *épreuve directe* de compatibilité est celle de Jeanbrau : *sérum* du receveur avec sang du donneur. Toutefois, il convient de ne pas lui accorder une valeur absolue, car elle peut pécher par défaut (se reporter au paragraphe III).

L'absence d'agglutination peut provenir aussi de la faible activité du sérum du receveur. Cette épreuve est donc ***insuffisante si elle est employée seule, sans l'identification préalable du groupe du donneur.*** En voici un exemple :

L... Alphonse est considéré, depuis 1927 comme un donneur universel. Il s'est prêté à de nombreuses transfusions. Quelquefois l'épreuve directe s'est montrée positive et il a été exclu.

En 1933, il est appelé à donner son sang à une dame X du groupe III. L'épreuve de Jeanbrau étant satisfaisante, on procède à la transfusion qui provoque, après quelques instants, des frissons, des douleurs lombaires, etc.

On procède alors au contrôle négatif et positif de ce donneur et constate qu'il appartient au groupe II (A) et non pas au groupe IV (O).

Nous ne mentionnerons l'*épreuve des trois gouttes* de Nürnberger (sang *total* du R + sang total du D + goutte de citrate de soude) que pour la proscrire absolument. Elle est mauvaise et même dangereuse : *mauvaise* car elle donne des résultats par excès qui diminuent les chances de trouver un donneur ; *dangereuse*, car elle peut être négative avec des sangs incompatibles (Michon, Simonin). Percy signale 54 transfusions, opérées sous ce seul contrôle, ayant abouti deux fois à des accidents mortels et une fois à des réactions graves.

Injection lente. — L'injection lente, dite épreuve biologique, est très recommandable, mais il faut savoir que les premiers signes d'intolérance peuvent être tardifs et n'apparaître qu'après dix, vingt, trente minutes ; en outre, quelques centimètres cubes de sang suffisent parfois à déterminer le choc.

Transfusions répétées. — Une autre recommandation qui découle de ce qui précède est le changement de donneur pour les transfusions répétées, afin d'éviter les réactions anaphylactiques ou anti-M ou N.

Pseudo-agglutination. — Quelle conduite tenir en présence d'une pseudo-agglutination ? Les deux observations *a* et *b* rapportées plus haut montrent que la transfusion est possible, sans danger. Il n'est pas prouvé que ce phénomène se produise *in vivo*.

Mais la difficulté est de ne pas la confondre avec une agglutination vraie. Et puis, il faut reconnaître qu'elle coïncide fréquemment avec des intolérances plasmatiques dont elle indiquerait par conséquent le danger. Il vaut mieux s'abstenir.

Traitement prophylactique. — Il faut naturellement redoubler de prudence dans les cas de prédisposition pathologique ou constitutionnelle à l'intolérance, ou de transfusions répétées.

C'est dans de telles circonstances que le traitement prophylactique préconisé par M. Tzanck est particulièrement indiqué : désensibilisation par la méthode de Besredka (injections intraveineuses successives, toutes les deux minutes, de 1 à 2 centimètres cubes d'un mélange de 5 centimètres cubes de sang du donneur avec 50 centimètres cubes de sérum glucosé et citraté ; ou mieux, dans les cas sans urgence, injection souscutanée, de demi-heure en demi-heure, de six à huit doses progressives, 2, 4, 8, 16 centimètres cubes de sang dilué au dixième et citraté, ou par une médication anticolloïdoclasique appropriée (hyposulfite de soude intraveineux, thiosulfate magnésien, etc.).

Nous nous demandons s'il ne serait pas indiqué de diluer, dans l'eau physiologique, le sang du donneur pour diminuer sa toxicité et son pouvoir agglutinant éventuel.

Ajoutons enfin, qu'actuellement *on combat le choc* par des transfusions de sang du même groupe (transfusions homologues, expériences de Hesse et Fillatow).

***

L'idée générale qui se dégage de tous ces faits est que la connaissance et la recherche des groupes sanguins ne suffit pas à établir sûrement la compatibilité sanguine et à écarter les accidents de la transfusion, car le sang de chaque sujet est individuel ; en outre, il peut acquérir des propriétés d'intolérance sous certaines influences pathologiques.

D'autre part, nous ne possédons pas actuellement de test ou d'épreuve infaillible qui permettrait, dans tous les cas, d'éviter avec certitude les accidents d'incompatibilité.

Par conséquent, toute transfusion représente encore un risque qui est d'ailleurs rarement mortel

(3 sur 10 000 d'après Tzanck) ; risque qu'on retrouve aussi bien à l'occasion de l'anesthésie, de l'arsénothérapie, etc.

Même à ce prix, la transfusion sanguine reste une méthode thérapeutique de première valeur.

Certes, il faut être prudent, mais non pas timoré, car il ne s'agit pas de faire perdre aux malades le bénéfice d'une thérapeutique dont les bienfaits dépassent de beaucoup les dangers.

Bibliographie.

R. Benda, La transfusion du sang, Paris, Doin, 1930.

O.-A. Brines, Accidents mortels après la transfusion (*Journ. of Am. med. Ass.*, 12 avril 1930, p. 1114).

Ducuing, Les donneurs de sang dangereux malgré les épreuves négatives (*Soc. de méd., chir. et pharm. de Toulouse*, avril 1928).

A. Farjot et Spriet, Le taux des iso-agglutinines du sérum des individus du groupe O (*XIXe Congrès de méd. lég.*, in *Ann. méd. lég.*, 1934, p. 572).

Gluck, Les phénomènes de choc consécutifs aux transfusions sanguines (*Thèse*, Paris, 1933).

Gyorgyi et Witebski, Anaphylaxie par formation d'iso-anticorps sériques après transfusions répétées de sang paternel appartenant au même groupe (*Münch. med. Woch.*, 1930, p. 195).

Hercog et Hahn, Hémolyse après transfusion entre individus du même groupe (*Klin. Woch.*, 1929, p 985).

Joltrain, A propos de deux cas d'hémoglobinurie paroxystique après transfusion sanguine (*Soc. franç. hématologie*, 22 mars 1932, in *Le Sang*, 1932, p. 455).

Landsteiner et Levine, *J. exp. Med.*, 1928, 757.

Lattes, L'individualité du sang, Paris, Masson, 1929.

Œhlecker, La transfusion après détermination des groupes sanguins est-elle sans danger ? (*Med. Klin.*, 1928, p. 1365).

Parr et Kirschner, Accidents hémolytiques mortels consécutifs à une transfusion de même groupe sanguin (*Journ. of. Am. med. Ass.*, 1932, p. 47).

Schiff, *Acta. Soc. fenn. Duod.*, 15, 1932 ; *Zentr. Bakt.* 106, 334, 1932 ; *Die Naturwiss.*, 20, 658, 1932.

Schiff et Sasaki, *Klin. Woch.*, 11, 1426, 1932 ; *Zentr. Bakt. Ref.*, 106, 335, 1932.

Thomsen, *Acta Soc. fenn. Duodecim A*, 15, 1, 1932.

Traum, La question d'anaphylaxie après la transfusion (*Deut. Zeit. für Chir.*, 1932, t. 237, p. 97).

Tzanck, Les thérapeutiques dites « désensibilisatrices » (*Revue de médecine*, 1931, p. 743). — Les accidents de l'hémonocivité (*Soc. fr. d'hématologie*, 4 mai, 6 juillet 1932, in *Le Sang*, 1932, p. 678, p. 931). — L'anaphylaxie. Ses critères biologiques (*Ann. de thérapie biol.*, 1933, p. 173).

Waitz et Kabaker, Accident grave sans hémoglobinurie après transfusion avec du sang du même groupe II (*Soc. de méd. du Bas-Rhin*, 28 mai 1932).

P.-E. Weil et Isch-Wall, Les accidents de la transfusion du sang (*Bull. méd.*, 9-12 mai, 20 juin 1923).

P.-E. Weil et Lamy, Remarques sur les incompatibilités sanguines. Fixité du groupe sanguin. Causes des erreurs de détermination. Danger de certains « donneurs universels » (*Soc. fr. d'hématologie*, 1er juin 1932, in *Le Sang*, 1932, p. 810).

Wildegans, Les cas de mort après transfusion sanguine (*Deut. med. Woch.*, 1930, p. 2031).

L'INSUFFISANCE DE LA PAROI ABDOMINALE ANTÉRIEURE ET L'ENTRÉE DANS LA VOIE MORBIDE

PAR

le Dr Georges ROSENTHAL
Médecin-assistant à l'hôpital de la Pitié.

L'importance de la paroi abdominale antérieure est un fait connu et classique. Tous les kinésithérapeutes depuis les empiriques comme le Suédois Muller, les médecins comme Heckel ou Thooris ont, avec l'École suédoise, insisté sur sa valeur. Nous-même nous n'avons eu garde d'en mésestimer la valeur dans nos études sur l'insuffisance diaphragmatique (*Paris médical*, 1924, nos 32 et 34, et *Journal de physiothérapie*, nov. 1903), et c'est à son action ou à son inertie que l'on doit de voir l'abdomen se rétracter à l'inspiration, si les grands droits se contractent, ou bomber à l'inspiration, si obliques et grands droits restent passifs.

Mais il est important de comprendre que cette inertie abdominale antérieure peut être le premier pas fait dans la voie morbide par des sujets, hommes ou femmes, qui vont descendre la pente de la maladie pour aboutir à des affections que l'on déclarera à ce moment incurables. Si une juste conception de la pathologie apprenait aux médecins à reconnaître l'importance de ces troubles fonctionnels et à en obtenir la guérison, bien des maladies seraient écartées par barrage de la voie morbide.

A vrai dire, l'insuffisance de la paroi abdominale antérieure se présente soit pure et isolée, soit intriquée avec d'autres troubles fonctionnels, comme la *petite obésité* par exemple, trop souvent négligée (Heckel).

Que de fois le médecin est appelé à donner ses soins à une femme jeune, inactive pour ne pas dire inerte, chez qui tout effort est pénible ou même impossible et qui passe sa vie sur une chaise-longue ou dans un lit d'hôpital! Devant l'absence de résultat des médications, les médecins se succèdent et font chacun le diagnostic qui répond à leurs préoccupations scientifiques. Dyspepsie, atonie gastrique, insuffisance cardiaque, néphroptose, neurasthénie sont tour à tour invoquées. De repos en repos, les muscles disparaissent, les sangles conseillées n'apportent qu'un soulagement passager ; car il n'y a de véritable sangle que la sangle musculaire. Prise à ce moment, la maladie est grave. Cependant, si on veut remonter au moment où cette jeune femme

était en bonne santé, vous apprendrez que, à la suite d'un chagrin, souvent, hélas! pour se faire maigrir, à notre époque aussi quelquefois par privations, il y a eu amaigrissement notable. Faute d'exercice, la paroi abdominale antérieure a subi la dénutrition, obliques et grands droits ont presque disparu.

A ce moment, le problème était simple. Un traitement tonique kolato-strychné, quelques ampoules de sérum marin, la culture de la paroi abdominale par les agents physiques auraient enrayé une déchéance qui s'accentue de jour en jour par l'inertie, dont les dangers sont d'autant plus grands qu'elle est instituée comme thérapeutique !

De même fut atteint d'abord d'insuffisance de la paroi abdominale antérieure cet homme de quarante-cinq ans, gros mangeur, d'une sobriété douteuse, qui présente une surcharge graisseuse déjà importante. La graisse qui surcharge son épiploon rend sa paroi immobile. Prenez-le au moment où il s'engage dans la voie morbide : vous diagnostiquerez à juste titre : obésité et inertie musculaire abdominale. S'il veut bien comprendre que son salut est dans la sobriété et l'exercice, il s'arrête dans la voie morbide, il est sauvé. Mais s'il ne rencontre pas sur sa route le médecin capable de comprendre dans quelle évolution il s'engage, il ne tardera pas à franchir l'étape fonctionnelle pour arriver à l'étape de la lésion. Alors, ce sera la myocardie, la congestion hépatique, l'hypertension et les dénominations modernes de l'ancien brightisme de Dieulafoy.

La croissance rapide est un danger. Nous sommes inquiets devant toute adolescente qui a grandi en un an de 20 centimètres. Mais, même si la dénutrition tuberculisable l'épargne, si elle échappe aux infections qui la guettent, que de fois des troubles digestifs doublés d'une constipation opiniâtre viendront marquer le début d'une descente rapide de voie morbide. N'attendez pas le stade lésionnel, poussez votre cri d'alarme dès la croissance rapide, si possible; en tout cas, dès que la paroi abdominale antérieure ne ceinture plus les viscères digestifs, sachez prescrire le massage de l'abdomen, une médication tonique, la gymnastique des grands droits ; usez d'air, de lumière, de rayons ultra-violets, de plasma Quinton pour enrayer la descente.

Insuffisance musculo-abdominale avec atonie localisée ou sous la dépendance de la maladie de Lœper et Baumann, *insuffisance diaphragmatique* à condition de revenir à ma description première et de ne pas retomber dans la confusion avec les inflammations, les atrophies et les paralysies myopathiques ou diphtériques : voilà les types morbides à dépister, à diagnostiquer avec précision et à soigner sans attendre les déchéances organiques qui ne surviennent qu'après un parcours déjà trop long de la voie morbide.

ROLE DE LA BRONCHOSCOPIE ET DE LA BRONCHOSCOPOTHÉRAPIE DANS L'OBSTRUCTION DES BRONCHES ET L'ATÉLECTASIE PULMONAIRE INTÉRÊT DU SYSTÈME BRONCHIQUE PRINCIPAL

PAR

le Dr SOULAS (1)

(Laennec).

L'étude du système bronchique principal, qui comprend la trachée et les bronches de premier, de deuxième et de troisième ordre, est à la base de la conception nouvelle de la bronchoscopothérapie.

Sa pathologie propre a une importance en elle-même et aussi par son retentissement sur le parenchyme pulmonaire. Elle comprend non seulement les corps étrangers inhalés ou encore les proliférations endogènes, mais aussi tous les remaniements anatomo-pathologiques et physiocinétiques du tube bronchique ainsi que les troubles apportés à celui-ci par la pathologie du médiastin.

Voie de drainage, le système bronchique principal doit permettre l'évacuation et l'expulsion des sécrétions ; voies de passage, il doit assurer une bonne ventilation pulmonaire. Ce rôle double ne doit être ni aboli ni amoindri.

L'*obstruction des bronches* représente un des troubles les plus importants qui intéresse le bronchoscopiste, car elle représente aussi l'indication la plus rationnelle, la plus fréquente et la plus fertile en beaux résultats.

Les causes de ce syndrome sont très variées : corps étrangers exogènes ; tumeurs bénignes ou malignes ; infiltrations ; sténoses ; sécrétions purulentes ; sang, etc.

Son mécanisme doit être rapproché de celui des soupapes en hydraulique.

(1) Conférence faite le 4 mai 1935 à l'*Accademia medica Lombarda*, Milan, et recueillie par le Dr Péroni.

Son tableau clinique, en dehors de la dyspnée, du sifflement asthmatiforme et de la toux dont les variations en intensité et en degré sont très fréquentes, est dominé par les *signes radiologiques*.

Pratiquement, c'est l'atélectasie pulmonaire avec ses diverses formes qui est la manifestation la plus fréquente et la plus caractéristique de l'obstruction des bronches.

L'atélectasie se présente sous deux formes très distinctes : franche typique, ou bien associée, atypique.

L'*atélectasie franche*, aiguë, dont l'exemple est donné par certains corps étrangers végétaux, comme le haricot, s'observe en cage thoracique en parfaite intégrité.

Si elle est *massive*, hémithoracique, la richesse de la symptomatologie, des signes cliniques et radiologiques en rend le diagnostic très aisé.

Si elle est *partielle*, lobaire supérieure ou lobaire inférieure, elle sera encore facilement reconnue par des signes de même ordre mais plus circonscrits.

Dans certains cas, peut-être les plus nombreux, l'atélectasie est *fruste*, car elle n'est caractérisée que par quelques aspects radiologiques discrets, tels que l'ascension du diaphragme, l'attraction du cœur, l'empâtement des sinus costo-diaphragmatiques, un léger voile d'ombre peu étendu.

Toutes ces manifestations, à des degrés variables, font partie du même cadre général de l'atélectasie dont la pathogénie semble bien éclairée par les observations bronchoscopiques.

Dans tous ces cas, il s'agit d'un processus identique et de même nature : troubles aigus, rapides, de la mécanique respiratoire sous la dépendance de l'obstruction des bronches, celle-ci supprimant la ventilation pulmonaire et déterminant un certain degré de stase sanguine. Ce trouble est passager et, comme le montrent les projections radiographiques, disparaît aussi vite qu'il est apparu, à condition que la désobstruction bronchique soit pratiquée.

L'atélectasie *atypique, associée* est en général progressive, segmentaire ; elle est encore, elle aussi, sous la dépendance de l'obstruction bronchique ; elle doit donc entrer dans le cadre général de l'atélectasie ; mais sa physionomie clinique, ses aspects radiologiques sont parfois difficiles à saisir, car ils sont intriqués avec ceux de la maladie intercurrente, elle-même étant un élément générateur de l'atélectasie ; il s'agit surtout de tuberculose ou de cancer broncho-pulmonaire.

Ces manifestations atélectasiques sont associées non seulement à la maladie en cours, mais parfois encore à une suppuration surajoutée ou à un syndrome de sclérose broncho-pleuro-médiastinale, cette dernière pouvant devenir une cause d'atélectasie.

Le rôle de la bronchoscopie sera de préciser l'état du système bronchique, d'établir ou de confirmer le diagnostic et parfois de supprimer l'élément obstructif ou la suppuration.

Dans l'étude des *suppurations broncho-pulmonaires*, dans la conduite de leur traitement, dans leur pronostic et dans les résultats obtenus, l'obstruction du système bronchique principal joue certainement un rôle qui n'est pas négligeable, et la bronchothérapie se propose pour une grande part la désobstruction des tubes bronchiques et de leurs orifices.

Cela est vrai pour les bronchiectasies pour lesquelles le nettoyage et l'aspiration du pus épais, parfois adhérent, sont des manœuvres utiles.

Mais cela est surtout efficace pour les abcès aigus du poumon. C'est par les manœuvres endobronchiques destinées à supprimer l'inflammation sténosante, l'œdème des orifices, les sécrétions visqueuses et collantes, les granulations hémorragipares que l'on obtient de si beaux résultats. La broncho-aspiration et la broncho-injection sont certainement d'une manière générale d'une utilité moindre.

La broncho-aspiration est par contre d'une efficacité merveilleuse dans certains faits d'allure dramatique dont l'individualité clinique semble justifiée : c'est dans l'*inondation trachéo-bronchique*.

L'inondation trachéo-bronchique, réelle « noyade interne », est caractérisée par l'afflux plus ou moins rapide d'une grande quantité de sécrétions, celles-ci provenant soit de l'extérieur, soit de l'intérieur.

De l'extérieur, ce sont par exemple les sécrétions gastriques post-anesthésiques auxquelles s'ajoutent rapidement l'hypersécrétion trachéo-bronchique.

De l'intérieur c'est par exemple le flot purulent d'un abcès du poumon.

Dans deux cas de ce genre, la broncho-aspiration pratiquée d'urgence a amené une guérison immédiate.

L'atélectasie pulmonaire post-opératoire peut être rapprochée, quant à l'urgence, de ces derniers faits. Mais elle est plus complexe, car elle est sous la dépendance non seulement de l'obstruction bronchique par une fort petite quantité de sécrétions, mais surtout de la bronchoplégie.

Le Gérant : GEORGES J.-B. BAILLIÈRE. 7113-34. — RÉGIE IMPRIMERIE CRÉTÉ, CORBEIL.